UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 7

Contribution à l'étude du pouvoir agotoxique et phylactique de quelques eaux minérales et notamment des eaux de Vichy

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Novembre 1936

PAR

JEAN ROCHE

Interne des hôpitaux de Montpellier
Lauréat de la Faculté de Médecine
Diplômé d'Hygiène

Né le 22 juin 1908, à Cunlhat (Puy-de-Dôme)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PUECH, *président*
GIRAUD, Professeur.
CARRIEU, professeur.
JANBON, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1936

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
du pouvoir agotoxique et phylactique de quelques eaux minérales et notamment des eaux de Vichy

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555203_0037

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 7

Contribution à l'étude du pouvoir agotoxique et phylactique de quelques eaux minérales et notamment des eaux de Vichy

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Novembre 1936

PAR

JEAN ROCHE

Interne des hôpitaux de Montpellier
Lauréat de la Faculté de Médecine
Diplômé d'Hygiène

Né le 22 juin 1908, à Cunlhat (Puy-de-Dôme)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE { MM. PUECH, *président*. GIRAUD, Professeur. CARRIEU, professeur. JANBON, agrégé. } *Assesseurs*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1936

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	L. HÉDON
Chimie biologique et médicale	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	GIRAUD.
Clinique médicale	VIRES, asses. RIMBAUD.
Clinique chirurgicale	MASSABUAU. RICHE.
Clinique obstétricale	P. DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIÈRE, *doyen*
Clinique des maladies des enfants et hygiène du premier âge	LEENHARDT.
Clinique de dermatosyphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.
Clinique gynécologique	LAPEYRE.
Clinique ophtalmologique	VILLARD.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	TERRACOL.
Matière médicale (ch. de c.)	CABANNES.
Radiologie (ch. de c.)	LAMARQUE.
Anatomie (ch. de c.)	LAUX.
Histologie (ch. de c.)	GRANEL.

Honoriariat

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TÉDENAT, VALLOIS, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS et GALAVIELLE.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Chargés de cours complémentaires

Pathologie expérimentale	MM. PAGÈS.
Pathologie externe	AIMES.
Médecine opératoire	SOUBEIRAN, ag. libre.
Accouchements	COLL DE CARRÉRA.
Clinique phtisiologique	GAUSSEL. prof.
Clinique propédeutique médicale	BAUMEL.
Clinique des maladies contagieuses	JANBON.
Stomatologie	Dr WATON.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. BOULET	Chirurgie	MM. AIMES.
	PAGÈS	.....	MOURGUE-MOLINES.
	JANBON	.....	GUIBAL.
	BAUMEL	.....	ROUX.
	VIDAL	Obstétrique	COLL DE CARRERA
		Bactériologie	CARRÈRE.
	RIMBAUD	Ophtalmologie	DEJEAN.

Examinateurs de la thèse

MM. PUECH, prof., *président.*
GIRAUD, professeur.

MM. CARRIEU, professeur.
JANBON, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA GRAND'MERE

A MES PARENTS

A MES FRÈRE ET SŒURS,
A MA FILLEULE

A MON ONCLE

A LA MÉMOIRE

DU DOCTEUR H. BOUSQUET,

Agrégé libre des chaires de Chirurgie (Ecole du Val-de-Grâce),
Professeur et Directeur Honoraire
de l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand,
Lauréat et Membre correspondant national de l'Académie de Médecine
et de la Société de Chirurgie,
Médaillé de 1870,
Officier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre.

A MON JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PUECH

MONSIEUR LE PROFESSEUR GIRAUD

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIEU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JANBON

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

Dix années se terminent, d'études commencées loin de la Faculté à laquelle je suis fier de devoir aujourd'hui le meilleur de ma formation médicale.

Monsieur le Professeur PUECH, en m'accueillant dans son laboratoire, a bien voulu diriger mes essais expérimentaux, facilitant ma tâche par ses conseils érudits et ses affectueux encouragements.

Je remercie Monsieur le Professeur GIRAUD, créateur de l'École hydrologique de Montpellier, de l'honneur qu'il me fait en acceptant de m'argumenter.

Je renouvelle à Monsieur le Professeur CARRIEU l'expression de ma gratitude pour sa constante bienveillance.

Le lumineux enseignement et les délicates attentions de Monsieur le Professeur agrégé JANBON me firent paraître trop bref mon stage à la Clinique Pasteur.

Monsieur le Doyen EUZIÈRE, au cours de mon internat comme en toutes circonstances, m'a témoigné un intérêt dont je sens tout le prix.

J'ai trouvé dans le laboratoire de Monsieur le Professeur HÉDON, en même temps qu'une large hospitalité, l'exemple de l'esprit scientifique le plus élevé.

Comme externe dans les services de Messieurs les Professeurs PAUL DELMAS, TERRACOL, RICHE, JEANBRAU, MARGAROT, LOUIS RIMBAUD ; comme interne de Messieurs les Professeurs GAUSSEL, LEENHARDT, MARGAROT, EUZIÈRE, JANBON, VIRES, de Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel CAZALAS, j'ai bénéficié d'une formation technique et morale si précieuse, pour aborder et poursuivre une carrière médicale.

Mon infinie gratitude va à tous ceux qui m'ont préparé aux concours hospitaliers, tout particulièrement à Monsieur le Professeur agrégé GUIBAL, qui a suivi ma scolarité avec sollicitude, à Monsieur le Professeur agrégé PIERRE RIMBAUD, à Monsieur le Docteur CABANAC.

Ma pensée reconnaissante se reporte enfin vers mes premiers Maîtres ; à Paris, Monsieur le Professeur agrégé DE GENNES, médecin des Hôpitaux, et Monsieur le Docteur CHARRIER, chirurgien des Hôpitaux ; à Clermont-Ferrand, Monsieur le Professeur CASTAIGNE, dont j'eus le privilège d'être l'externe ; Monsieur le Professeur LUTON qui avec Monsieur le Docteur ROCHETTE, directeur du Sanatorium S. S. B. M. d'Hauteville, et Messieurs les Professeurs PAUL PIOLLET et ALARY, me furent précieux en des heures d'inquiétude.

Je veux exprimer mon amitié toute fraternelle à mes camarades d'Internat.

INTRODUCTION

L'objet de ce travail est de présenter parmi les recherches que nous avons poursuivies aux laboratoires d'Hydrologie et de Physiologie, celles dont les résultats sont aujourd'hui suffisamment nombreux et sûrs.

Il s'agit de la propriété qu'ont certaines eaux minérales de modifier la toxicité du novarsénobenzol pour les têtards et les gambusia (1). Cette toxicité peut être diminuée par certaines d'entre elles ou dans certaines conditions de technique. Mais nous aurons surtout en vue l'augmentation du pouvoir toxique : la propriété agotoxique.

Depuis que le grand hydrologue et physiologiste BILLARD nous les a fait connaître, les pouvoirs anagotoxiques et phylactique ont été l'objet de nombreux travaux. Au contraire, l'activation d'un composé toxique n'a guère inspiré d'étude systématique. Ce pouvoir agotoxique a certes été reconnu, mais, le plus souvent, il a simplement été signalé et considéré comme dû à une erreur de technique dans la recherche d'une protection. Nous sommes personnellement convaincu qu'il peut contribuer, autant que son inverse, à l'analyse « biologique » d'une eau minérale, cette étude de prédilection de l'hydrologie moderne.

D'autre part, le novarsénobenzol, corps instable, variable dans sa toxicité selon divers facteurs (ancienneté de préparation de ses solutions, conditions de son oxydation, etc.),

---

(1) Les gambusia sont des poissons d'origine américaine utilisés en raison de leur petite taille pour la destruction des larves de moustiques dont ils sont très friands.
Ils sont aujourd'hui très répandus dans le midi de la France.

nous paraît un réactif de certaines propriétés d'une eau minérale plus sensible qu'un corps stable dont le pouvoir toxique est fonction de la seule variable quantité.

Nous ne cherchons d'ailleurs pas à justifier le choix de cette substance comme toxique, non plus que celui des têtards et gambusia, comme animaux. Nous n'avons été, en effet, guidé dans ce choix que par diverses circonstances que nous rappellerons brièvement.

Intéressé par l'hydrologie, nous désirions nous engager modestement dans la voie tracée par Fleig et Billard. Certains de nos services d'Internat, nous avaient orienté vers les accidents de la chimiothérapie. Nous nous étions alors proposé de voir s'il était possible de modifier, par une eau thermale, le choc d'anaphylaxie active aux arsénobenzènes (sulfarsénol), qu'un travail de Flandin et Tzanck nous laissait croire de déclenchement aisé, chez le cobaye. Nous avons été amené à renoncer pour le moment à ce projet. Plusieurs mois d'essais nous ont montré que ce choc, d'une intensité parfois extrême, était, malheureusement, beaucoup plus qu'inconstant ; presque exceptionnel.

Nous avons alors soumis au novarsénobenzol, parmi les animaux que nous avions au laboratoire, pour des recherches d'ordre tout différent, d'abord les têtards, puis, devant les résultats obtenus, les gambusia.

Une première partie sera l'exposé des techniques bien simples que nous avons suivies. Nous donnerons ensuite les hypothèses que nous avons été amené à formuler sur la nature du phénomène et sur ses causes.

Nous regrettons de ne pouvoir apporter encore aucune démonstration sur ces points. L'avenir nous permettra peut-être de compléter nos recherches. C'est, en tout cas, notre projet. Les longues heures passées aux recherches que nous rapportons ici et à celles qui sont restées infructueuses ou ont encore besoin de contrôle pour être admises, seront, nous voulons l'espérer, comptées comme excuses de cette imperfection.

DIVISION DU SUJET

Nous envisagerons dans une première partie le pouvoir agotoxique et anagotoxique.

Elle comprend successivement :

L'exposé de la technique suivie pour les mettre en évidence ; celui des résultats : les uns obtenus chez les têtards, les autres chez les gambusia, et accessoirement d'autres poissons.

Une deuxième partie sera consacrée au pouvoir phylactique. Disons tout de suite que nous ne pouvons dès maintenant, considérer comme absolument acquise la réalité de celui-ci. De nombreuses recherches de contrôle sont encore nécessaires, mais ce pouvoir nous paraît très probable.

Dans une troisième partie, nous grouperons quelques résultats qui n'ont pu prendre place dans les pages précédentes, et reviendrons sur quelques autres qui nous paraissent importants pour l'interprétation des phénomènes.

Une quatrième partie sera l'exposé des quelques hypothèses que nous ont suggérées nos expériences, concernant la nature et le mode de développement du pouvoir agotoxique.

DÉFINITIONS

Nous croyons utile de définir les expressions : pouvoir anagotoxique, agotoxique et phylactique. Différents auteurs ont en effet employé ces mots en leur donnant un sens un peu différent de celui que BILLARD leur avait attribué, au moins dans certaines de ses publications.

Le pouvoir anagotoxique ou agotoxique d'une eau minérale, est la propriété qu'a cette eau de diminuer ou d'augmenter la toxicité d'une substance quand eau minérale et produit toxique sont mélangés l'un à l'autre et leur mélange administré à l'animal.

Une eau minérale possède un pouvoir phylactique lorsque, administrée à un animal préalablement à un toxique, elle le protège contre l'action du toxique.

Dans ses dernières publications, BILLARD n'emploie plus que le seul vocable de phylaxie. Le pouvoir anagotoxique devient la phylaxie *in vitro*, la protection par administration séparée, constituant la phylaxie *in vivo*.

PREMIÈRE PARTIE

POUVOIR AGOTOXIQUE ET ANAGOTOXIQUE

I. — Technique.

Désignation des séries.

Les animaux sont placés dans un volume de liquide qui est toujours de 200 cc. Nous désignons chaque lot par la nature du mélange dans lequel il se trouve. Les notations 1/2000 — 1/4, — 1/2000 + 1/4 (parfois remplacée par la notation N + 1/4) par exemple, signifient respectivement que les animaux du premier lot sont placés dans 200 cc. d'une solution de novarsénobenzol à 1/2000 ; ceux du deuxième lot dans 200 cc. de liquide dont 1/4, soit 50 cc., est de l'eau minérale ; le troisième lot correspond à la même proportion de 50 cc. d'eau minérale, et en outre, le total de 200 cc. est au même taux de novar : 1/2000.

Pour réaliser les taux utilisés dans nos expériences, nous partons d'une solution-mère à 1/1000. Celle-ci est obtenue en mettant en solution 1 cgr. de novarsénobenzol dans 10 cc. d'eau ; 1 cc. correspond donc à 1 mmg. de novar.

Un tableau, facile à établir, indique les volumes à utiliser de solution mère et d'eau ordinaire pour obtenir dans un total de 200 cc. la concentration en novar désirée.

Un tableau analogue donne immédiatement les quantités

respectives d'eau minérale et d'eau ordinaire à employer pour avoir le mélange désiré ; eau ordinaire + eau minérale.

Par simple addition des nombres représentant les quantités utilisées de solutions mère et d'eau minérale, il sera facile de connaître les volumes d'eau ordinaire à ajouter pour compléter jusqu'à 200 cc. Ces chiffres font l'objet d'un tableau établi avant chaque série pour éviter erreur et retard au cours des manipulations.

Technique de la mise en expérience d'une série.

1° Les récipients sont disposés dans un ordre déterminé qu'ils occuperont pendant toute la durée de l'expérience. Connaissant l'attribution de chacun d'eux, nous commençons par y verser la quantité d'eau ordinaire nécessaire pour qu'ils contiennent 200 cc. lorsque les autres produits y auront été introduits.

2° Préparation de la solution mère. — Par un schéma préétabli de la série, nous connaissons la quantité de solution mère nécessaire et la préparons d'emblée en entier. Plusieurs ampoules de novar pouvant être en effet utilisées (90 cgr. + 30 cgr. par exemple), nous éliminons ainsi la cause d'erreur qui pourrait résulter de l'emploi dans divers récipients, de novar qui n'est pas nécessairement identique dans toutes les ampoules (date de préparation, conservation plus ou moins bonne, etc.).

Le novarsénobenzol Billon a été seul utilisé.

L'eau employée comme solvant et celle qui est déjà dans les récipients, sont de la même provision. De cette façon, le contenu des divers bocaux diffère seulement et exclusivement par la présence ou l'absence de novar, d'eau minérale, et par une dose plus ou moins forte de novar ou d'eau minérale. Cette solution mère est alors versée en quantité convenable dans les bocaux qui doivent en contenir.

3° L'eau minérale est mise ensuite dans les récipients, où elle doit intervenir.

4° Les animaux sont placés seulement alors. Quelques minutes sont nécessaires pour mettre tous les animaux dans les bocaux, et l'heure retenue comme moment de la mise en expérience est l'heure moyenne.

Choix des animaux.

Le nombre des animaux, en général de trois à six par bocal, est, dans la règle, le même partout. Leur taille sera aussi égale que possible, ce qui est facilement réalisable chez les têtards. Les gambusia ne nous ont pas permis d'établir de différence bien nette dans leur sensibilité au novar, suivant leur taille et leur sexe. Tous les lots sont cependant aussi comparables que possible. Nous n'utilisons pas les femelles en gestation (1), trop sensibles à toutes causes de perturbation.

Renouvellement des solutions.

Les solutions de novar en raison de leur oxydation deviennent, après un certain temps, fort différentes de ce qu'elles étaient à l'origine : il y a donc lieu de procéder au renouvellement des solutions. Celui-ci était effectué tous les deux jours, ou même, chaque jour (à Vichy en particulier). Certaines séries toutefois ne le comportent pas.

Nous avons l'habitude de conduire cette manipulation de la façon suivante. Les bocaux sont pris l'un après l'autre. Un récipient permet le mélange que doit recevoir le bocal considéré : eau ordinaire, novar, eau minérale dans l'ordre ; eau ordinaire, puis eau minérale ou solution mère de novar.

Le bocal contenant la solution à renouveler ainsi que les animaux est alors vidé avec précaution sur un tamis de gaze.

(1) Les gambusia femelles sont en effet vivipares.

Nous cherchons autant que possible à éviter la chute des animaux. Si celle-ci se produit cependant sur le tamis, les animaux sont mis immédiatement dans la solution fraîche, et celle-ci est versée dans le bocal qui est replacé à son ordre, dans sa rangée. La douceur de manœuvre est particulièrement importante pour les gambusia, très sensibles aux chocs. En outre, une grande attention est nécessaire en raison des sauts inattendus de ces animaux.

Nous notons pour chaque groupe de bocaux l'heure moyenne des changements, par exemple : groupe des témoins ; groupe Hôpital qui comprend : mélanges d'eau ordinaire et Hôpital, mélanges d'eau ordinaire, novar, Hôpital, etc...

Lecture des résultats.

Elle consiste à noter l'heure de la mort de chaque animal. C'est, pour le gambusia, le moment où, couché sur le flanc ou sur le dos, parfois depuis longtemps, il ne présente plus aucun mouvement de ses opercules. Ainsi comprise, *stricto sensu*, cette lecture des résultats exigerait une présence continue, évidemment impossible. Nous admettons donc que la mort date du moment où nous la constatons. Ainsi, un animal encore vivant à 8 heures est trouvé mort à 9 heures : nous admettons qu'il est mort à 9 heures et le trait du diagramme, figurant la durée de survie de cet animal, s'arrêtera à 9 heures. Pour qu'un tel procédé n'entraîne pas d'erreurs trop importantes, les lectures doivent être suffisamment rapprochées. Cette surveillance sera d'ailleurs d'autant plus stricte que la mise en expérience est plus récente. Quelques heures de survie, en plus ou en moins, au bout de 48 heures d'expérience ne modifient pas beaucoup les résultats, tandis que des survies de 10 minutes et de 6 heures, par exemple, sont extrêmement différentes. Aussi, pendant les 3 ou 4 premières heures et parfois bien davantage, exerçons-nous une surveillance continue qui consiste ensuite, jusqu'à la fin de la première jour-

née, en lectures faites toutes les demi-heures. Une surveillance continue ou très stricte est également assurée pendant les 2 ou 3 heures qui suivent le renouvellement des solutions. Les jours suivants, la surveillance peut se relâcher pourvu qu'elle reste suffisante.

Les résultats sont exprimés sous forme de diagrammes et de tableaux dont nous reproduisons quelques-uns. Dans les diagrammes, chaque trait correspond à un animal. Il s'arrête à l'heure de la mort. Les tableaux reproduisent le temps individuel et comportent en outre, pour chaque bocal, le temps moyen de survie du lot considéré. Nous ajoutons encore une moyenne générale : c'est le temps moyen des lots placés dans des milieux analogues ne différant que par les quantités de produits actifs.

Une remarque s'impose. La dernière lecture de la journée est faite généralement entre 24 heures et 1 heure. Jusqu'à la première lecture du lendemain, un certain temps s'écoule donc sans contrôle, et les animaux éventuellement morts pendant cette durée sont considérés comme morts au moment de cette première lecture. Il peut sembler qu'il en résulte une erreur importante. En réalité il n'en est rien, cette éventualité n'étant pas tellement fréquente. Lorsqu'elle se produit, à un moment suffisamment rapproché du début de l'expérience pour qu'une différence de quelques heures doive être prise en considération, nous retenons deux valeurs de survie : une de survie minima, calculée sur l'heure de la dernière lecture de la journée, et une de survie maxima calculée sur l'heure de la première lecture du lendemain. Il y a d'ailleurs intérêt, pour éviter cet inconvénient à, commencer assez tôt dans la journée la mise en train d'une nouvelle série.

Autres précautions techniques.

Chaque série nouvelle doit comporter un lot de témoins placés dans une solution de novar. Il serait incorrect, en effet,

de compter sur les données d'une série précédente pour apprécier la survie des témoins ; certaines provisions de têtards ou de poissons paraissent en effet plus ou moins sensibles suivant différents facteurs, non précisés.

Les récipients correspondant aux différents lots seront semblables ; la surface d'aération doit être, en effet, la même. En outre, il faut tenir compte de la possibilité qu'ont les gambusia de sauter hors des récipients où on les a mis, si ceux-ci sont peu profonds et de large ouverture. Pour cette raison, nous trouvons commode de nous servir de bocaux de 500 cc., relativement profonds et étroits.

Il sera bon de pêcher les animaux 48 heures avant la mise en expérience. Nous avons remarqué en effet, que si l'on tient compte des facteurs qui vont suivre, il n'y a pour ainsi dire plus de mortalité pendant très longtemps (des semaines), lorsque les 48 premières heures qui suivent la pêche se sont écoulées. Les gambusia meurent au contraire parfois en assez grand nombre dans les premières heures.

Contrairement à ceux qui sont en expérience, les gambusia très voraces, gardés en réserve au laboratoire, reçoivent de la nourriture. Nous leur donnons de minimes parcelles de la chair d'un poisson qui peut être conservé à la glacière pendant 4 ou 5 jours. Les poudres nutritives du commerce, connues des amateurs de poissons rouges, et que nous utilisions au début, ne doivent pas être employées, car elles sont une cause possible de morbidité. Ces mélanges contiendraient en effet, souvent, de la poudre de daphnies dont l'organisme recèle, comme on le sait, de nombreuses bactéries.

Une fois ou l'autre, nous avons observé, en l'espace de quelques heures, une mortalité massive des animaux en réserve. L'ayant attribuée à l'eau de la conduite urbaine dont nous nous servions alors, nous avons estimé préférable d'employer des eaux de bassin dont la souillure importe peu si elle n'est pas excessive. C'est dans cette eau que sont mis en réserve les animaux. C'est elle qui est utilisée dans toutes

les manipulations. Afin d'éviter toute modification thermique aux animaux lors du renouvellement des solutions et pour lui permettre une décantation relative, cette eau est mise dans un tonnelet au laboratoire 24 heures avant son emploi.

Cette technique, bien simple, est toute faite de détails que l'on trouvera peut-être fastidieux et presque puérils. Nous y attachons cependant une grande importance. Il nous suffit pour les apprécier de nous rappeler le temps où, l'expérience ne nous les ayant pas encore appris, il nous était impossible de rien obtenir de trop nombreuses séries devenues inutilisables pour les recherches !

II. — Exposé des résultats.

Résultats concernant les têtards

Il s'est toujours agi d'eaux embouteillées. En saison de la saison limitée où il est possible de trouver des têtards, nous n'avons encore pu reprendre ces expériences aux griffons de certaines stations.

Après une assez longue période de tâtonnements, nous en sommes venu à utiliser des concentrations en novar de 1/6000, 1/7000, 1/8000 et des mélanges d'eau minérale à 1/5, 1/4, 1/3. Les eaux utilisées ont été : Chanteurs (Mont-Dore), Saint-Cézaire (Saint-Nectaire), Hôpital, Chomel (Vichy), Deval (Châtel-Guyon), Choussy et Fenestre (La Bourboule).

Les résultats globaux peuvent s'exprimer en disant que *toutes ces eaux sauf Fenestre ont un pouvoir agotoxique*. Mais ce *renforcement toxique à peine marqué ou discutable pour certaines eaux minérales, devient très considérable pour Hôpital et Deval*. Nous reviendrons plus tard sur ces faits, mais signalons dès à présent que *Chomel n'a nullement présenté*

l'action activante d'Hôpital et que Fenestre, douée de pouvoir anagotoxique, assure dans toutes nos séries des survies moyennes plus longues que les témoins alors qu'il n'en va pas ainsi pour Choussy où la survie est toujours plus courte.

Nous reproduisons les protocoles d'expériences et tableaux numériques de trois de nos séries. Nous ajoutons pour l'une d'elles ,le diagramme sur lequel nous réunissons l'ensemble des éléments d'appréciation d'une série.

Série I du 5 mai 1936.

Animaux mis en expérience à 18 h. 30.
Concentration de novars utilisées : 1/6000, 1/7000, 1/8000.
Taux d'eau minérale utilisé : 1/5.
Date d'embouteillage des eaux :

Chanteurs : 20 avril ;
Saint-Cézaire : 22 avril ;
Hôpital et Chomel : 23 avril ;
Deval : 18 avril ;
Choussy et Fenestre : 25 avril.

Les bouteilles ont été débouchées une heure environ avant la mise en expérience des animaux.

Témoins (voir série IV). — Placés dans le mélange de 160 cc. d'eau ordinaire et 40 cc. soit 1/5 d'eau minérale, ils ont été chagnés avant les animaux du mélange novar + E. M.

Date et heure moyenne des changements :

Le	6 avril,	à 19 h.,	soit	24 h. 30	après	la mise	en expérience.
Le	8 avril,	à 17 h. 30,	—	71 h.	»	»	»	»
Le	10 avril,	à 15 h. 30,	—	117 h.	»	»	»	»
Le	11 avril,	à 15 h. 30,	—	141 h.	»	»	»	»
Le	12 avril,	à 16 h. 30,	—	166 h.	»	»	»	»
Le	13 avril,	à 16 h. 30,	—	180 h.	»	»	»	»

TABLEAU I. **Résultats exprimés en heures.**

aux du Novar.	1/6.000	Moy.	1/7.000	Moy.	1/8.000	Moy.	Moyenne générale
Seul.	23 h. 30		19 h.		68 h. 30		
	23 h. 30	**30** h.	19 h.	**27** h.	118 h.	**127** h.	**61** h.
	43 h. 30		43 h. 30		196 h.		
+ E. M.							
Chanteurs	19 h.		19 h.		19 h.		
1/5	19 h.	**19** h.	19 h.	**19** h.	19 h.	**19** h.	**19** h.
	19 h.		19 h.		19 h.		
St-Cézaire	19 h.		19 h.		19 h.		
1/5	19 h.	**19** h.	19 h.	**19** h.	19 h.	**19** h.	**19** h.
	19 h.		19 h.		19 h.		
Hôpital	1 h.		19 h.		19 h.		
1/5	1 h.	**1** h.	19 h.	**19** h.	19 h.	**19** h.	**13** h.
	1 h.		19 h.		19 h.		
Chomel	23 h. 30		19 h.		19 h.		
1/5	43 h. 30	**47** h.	19 h.	**37** h.	23 h. 30	**37** h.	**40** h.
	75 h. 30		73 h.		68 h. 30		
Deval	1 h.		1 h.		1 h.		
1/5	1 h.	**7** h.	19 h.	**13** h.	1 h.	**1** h.	**7** h.
	9 h.		19 h.		1 h.		
Choussy	25 h. 30		23 h. 30		23 h. 30		
1/5	25 h. 30	**31** h.	23 h. 30	**23** h.	23 h. 30	**81** h.	**45** h.
	43 h. 30		23 h. 30		196 h.		
Fenestre	47 h. 30		23 h. 30		19 h.		
1/5	68 h. 30	**78** h.	23 h. 30	**23** h.	141 h. 30	**126** h.	**75** h.
	118 h.		23 h. 30		218 h. 30		

Remarques. — 1° Un certain nombre d'animaux ont une survie de 19 h. Leur mort a été constatée en effet le 6 à 13 h. 30. Mais il nous avait été impossible de faire le point dans la matinée du 6. La dernière lecture précédant celle du 6 à 13 h. 30 remontait à 1 h. du matin. A ce moment, tous les animaux dont il est ici question étaient encore en vie. On peut donc admettre pour eux une survie minima de 6 h. 30. Nous avons pris cependant le chiffre de survie maxima qui n'a pas « l'inconvénient » de forcer les moyennes dans un sens trop favorable à notre thèse.

2° Ce n'est pas pour apporter une fausse précision mathématique (parfaitement déplacée ici) que nous chiffrons exactement la durée des survies. Comparons leur valeur et les temps écoulés entre la mise en expérience du 5 et les changements de solution des jours suivants. On peut ainsi se rendre compte que sur 18 animaux, répartis en 10 bocaux, encore en vie avant le premier changement de solution le 6 à 19 h., 9 sont morts dans les heures qui ont immédiatement suivi les changements des 6, 8, 10, 11, 13 (un en une demi-heure, quatre en une heure, un en deux heures, un en quatre heures et demie, deux en six heures).

Série II, du 8 mai 1936.

Animaux mis en expérience à 17 h. 15.
Concentrations en novar utilisées : 1/6000, 1/7000, 1/8000.
Taux d'eau minérale utilisé : 1/4.
Date d'embouteillage des eaux : Voir série I.
Date et heure moyenne des changements : le 10 : 15 h. 30. — Le 11 : 15 h. — Le 12 : 15 h. 45. — Le 13 : 16 h. 15.
Autres caractéristiques : Voir série I.

TABLEAU II. **Résultats exprimés en heures.**

Taux du Novar.	1/6.000	Moy.	1/7.000	Moy.	1/8.000	Moy.	Moyenne générale
Seul.	45 h. 47 h. 30 77 h.	**56** h.	47 h. 30 69 h. 30 77 h.	**64** h.	47 h. 30 69 h. 30 118 h. 30	**78** h.	**66** h.
+ E. M.							
Chanteurs 1/4	0 h 40 0 h. 40 0 h. 40	**0 h. 40**	2 h. 15 47 h. 30 47 h. 30	**32** h.	47 h. 30 47 h. 30 47 h. 30	**47** h.	**26** h.
St-Cézaire 1/4	45 h. 45 h. 47 h. 30	**46** h.	45 h. 47 h. 30 47 h. 30	**46** h.	47 h. 30 47 h. 30 47 h. 30	**47** h.	**46** h.
Hôpital 1/4	0 h. 40 0 h. 40 0 h. 40	**0 h. 40**	0 h. 40 0 h. 40 0 h. 40	**0 h. 40**	2 h. 15 47 h. 30 47 h. 30	**32** h.	**11** h.
Chomel 1/4	47 h. 30 47 h. 30 47 h. 30	**47** h.	47 h. 30 47 h. 30 69 h. 30	**54** h.	45 h. 47 h. 30 50 h.	**47** h.	**49** h.
Deval 1/4	0 h. 40 0 h. 40 0 h. 40	**0 h. 40**	0 h. 40 0 h. 40 0 h. 40	**0 h. 40**	0 h. 40 0 h. 40 5 h.	**2** h.	**1** h.
Choussy 1/4	47 h. 30 47 h. 30 47 h. 30	**47** h.	26 h. 77 h. 94 h.	**65** h.	45 h. 47 h. 30 47 h. 30	**46** h.	**53** h.
Fenestre 1/4	47 h. 30 47 h. 30 118 h. 30	**71** h.	71 h. 118 h. 30 118 h. 30	**102** h.	118 h. 30 118 h. 30 112 h.	**126** h.	**100** h.

Voir aussi **Diagramme I** *à la fin de l'ouvrage.*

Nous reproduisons pour cette série, à titre d'exemple, le diagramme qui résume graphiquement chacune de nos séries (diagramme I). La longueur des traits n'est pas proportionnelle, comme il est facile de le voir, à la durée de la survie. Seules sont notées les heures de contrôle correspondant à la mort d'un ou plusieurs animaux.

On peut encore constater ici que 45 animaux étaient en vie avant le premier changement de solution, le 10 à 16 h. 30 ; 30 sont morts dans l'heure qui a suivi ce changement et 3 dans les sept heures qui ont suivi ce changement ou celui des jours suivants.

Série III du 16 mai 1936.

Animaux mis en expérience à 17 h.
Concentrations en novar utilisées : 1/6000, 1/7000, 1/8000.
Taux d'eau minérale utilisé : 1/3.
Date d'embouteillage des eaux :

Chanteurs : 20 avril 1936 ;
Saint-Cézaire : 22 avril ;
Hôpital et Chomel : 30 avril ;
Deval : 14 avril ;
Choussy et Fenestre : 25 avril.

Les bouteilles ont été débouchées à 16 h. Leur eau a été utilisée de 16 h. 45 à 16 h. 50. Les animaux ont été placés à 17 h. — Les solutions n'ont pas été renouvelées.

Tableau numérique résumant les résultats : Voir Tab. III, p. 25.

Remarque. — L'interprétation de ce tableau serait incorrecte si l'on ne se rappelait que les mélanges contiennent du novar de plus en plus oxydé. Leur toxicité est différente de celle qu'ils présentaient au moment de leur préparation. On ne peut donc établir un rapport strict entre des survies de

TABLEAU III. Résultats exprimés en heures ou en jours

Taux Novar	1/6.000	Moy.	1/7.000	Moy.	1/8.000	Moy.	Moyenne générale
ul.	26 h. 30	2 j. 17 h.	3 j.	6 j.	2 j.		
	26 h. 30		7 j.		11 j.	9 j. 16 h.	6 j.
	6 j.		8 j.		16 j.		
+ E. M.							
anteurs	0 h. 15	0 h. 15	0 h. 15	16 h.	0 h. 15	24 h.	13 h.
1/3	0 h. 15		0 h. 15		24 h.		
	0 h. 15		2 j.		2 j.		
-Cézaire	0 h. 15		2 h. 30	16 h.	2 h. 30	2 j.	24 h.
1/3	0 h. 15	8 h.	2 h. 30		2 j.		
	24 h.		2 j.		4 j.		
ôpital	0 h. 15	0 h. 15	0 h. 15	0 h. 15	0 h. 15	0 h. 15	0 h. 15
1/3	0 h. 15		0 h. 15		0 h. 15		
	0 h. 15		0 h. 15		0 h. 15		
iomel	24 h.	3 j. 16 h.	2 j.	2 j. 8 h.	26 h. 30	9 j. 8 h.	5 j.
1/3	2 j.		2 j.		9 j.		
	8 j.		3 j.		18 j.		
eval	0 h. 15	0 h. 15	0 h. 15	0 h. 15	0 h. 15	0 h. 15	0 h. 15
1/3	0 h. 15		0 h. 15		0 h. 15		
	0 h. 15		0 h. 15		0 h. 15		
ioussy	2 j.	2 j. 8 h.	26 h. 30	1 j. 9 h.	2 j.	2 j.	46 h.
1/3	2 j.		26 h. 30		2 j.		
	3 j.		2 j.		2 j.		
enestre	4 j.	7 j. 8 h.	26 h. 30	11 j. 16 h.	11 j.	13 j. 16 h.	11 j.
1/3	9 j.		16 j.		12 j.		
	9 j.		18 j.		18 j.		

0 h. 15 et de 7 jours. Cette variation de toxicité avec l'oxydation se fait, selon nous, dans le sens d'une diminution. Ce tableau est d'ailleurs une des preuves de cette diminution

de la toxicité du novar par oxydation pour les animaux considérés.

Série IV.

Témoins placés dans des mélanges d'eau minérale aux taux de 1/5, 1/4, 1/3 (E. M. 1/5, 1/4, 1/3).

Les animaux ont été mis en expérience le 5 mai. La concentration en eau minérale des mélanges a été de 1/5 jusqu'au 12 mai. Du 12 au 16, elle a été de 1/4. A partir du 16, elle a été de 1/3.

Il est à peine besoin de dire que les opérations subies par ces animaux ont été exactement les mêmes que pour les séries I, II, III, à qui celle-ci sert de témoin.

Sauf un animal d'Hôpital mort le 17, et un animal de Deval mort le 16 à 19 h. (donc 1 h. 30 après qu'il eût été placé dans le mélange à 1/3), tous les animaux étaient en vie le 22 mai, date à laquelle fut arrêtée l'expérience pour les témoins. Nous devons ajouter cependant deux remarques :

1° Hôpital et Deval au taux de 1/4 et Saint-Cézaire au taux de 1/3 exercent une action « hypnogène transitoire ».

2° Au taux de 1/3, Deval peut entraîner la mort de certains animaux. En effet, quelques jours après cette série IV, des têtards d'une autre provision ont été mis en expérience comme les précédents. Trois sur quatre sont morts en 1 h. 30, le quatrième est mort en 24 heures.

Nous reviendrons plus tard sur ces constatations.

Expériences portant sur les gambusia

Contrairement aux recherches précédentes, celles qui font l'objet de ce chapitre ont pu être poursuivies au griffon des sources à la Bourboule et surtout à Vichy.

Expériences faites à Vichy

Elles ont porté avant tout sur les gambusia et accessoirement sur des alevins de vairons et de truites.

Elles n'ont d'ailleurs été possibles que grâce à l'intérêt qu'a bien voulu y prendre le docteur Lescœur, directeur du Laboratoire de Recherches hydrologiques de la Compagnie Fermière de Vichy. Nous sommes heureux de lui exprimer ici notre profonde gratitude pour l'accueil si parfaitement aimable qu'il nous a réservé et pour l'aide et les conseils qu'il a bien voulu nous donner.

Nous reproduisons les protocoles de toutes nos séries de Vichy ainsi que les tableaux numériques qui en expriment les résultats. Pour certaines d'entre elles, nous ajouterons le diagramme qui en est la synthèse graphique.

La technique est celle qui a été exposée. Les seuls points particuliers sont les suivants : tous les gambusia utilisés ont été pêchés aux environs de Montpellier le 2 septembre et expédiés à Vichy immédiatement. L'eau ordinaire employée est celle dite « des Garets », indépendante de la conduite urbaine et qui sert à l'approvisionnement des machines de la centrale thermique de la Compagnie Fermière.

Série V.

Eaux de Vichy utilisées : Hôpital, Chomel, Grande Grille.

Concentration en novar utilisée : 1/2000.

Concentrations en eau minérale utilisées : 1/5, 1/6, 1/10 et en outre 1/50 pour Hôpital.

Taille des poissons : gros (g.), 3 cm. ; moyens (m.), 2 cm. ; petits (p.), 1 cm.

Le lot 1/2000 (témoin novar) a été constitué par six animaux, deux de chaque taille.

Les lots 1/2000 + E. M. ont été constitués par trois animaux, un de chaque taille.

Témoins E. M. (voir série VII).

Mise en expérience le 5 septembre 1936.

Eaux prélevées aux buvettes à 15 heures, utilisées de 16 h. 20 à 16 h. 30.

Animaux placés dans les bocaux : les gros à 16 h. 35, les moyens à 16 h. 55, les petits à 17 h. 05.

Les changements de solution n'intéressant que les solutions de novar et les témoins E. M. ont été faits le 6 à 14 h. 10.

TABLEAU IV. **Résultats exprimés en heures**

Novar 1/2.000	4 h. 35 5 h. 55 8 h.		20 h. 35 21 h. 55 21 h. 25		Moyenne : **13 h. 45**					
+ **E. M.**	1/5	**Moy.**	1/6	**Moy.**	1/10	**Moy.**	1/50	**Moy.**	**Moy.**
Hôpital	0 h. 15 0 h. 30 1 h. 15	**0 h. 40**	0 h. 45 0 h. 40 1 h. 45	**1 h.**	0 h. 45 1 h. 55 3 h. 25	**2 h.**			**1 h. 1**
							5 h. 55 6 h. 35 3 h. 25	**5 h. 20**	**2 h. 1**
Chomel	1 h. 35 1 h. 50 2 h. 45	**2 h.**	2 h. 2 h. 25 2 h. 45	**2 h. 20**	3 h. 25 3 h. 55 4 h. 55	**4 h.**			**2 h. 4**
Gr. Grille	1 h. 50 1 h. 50 2 h. 55	**2 h. 10**	1 h. 20 2 h. 55 3 h. 55	**2 h. 40**	2 h. 20 2 h. 25 4 h. 35	**3 h.**			**2 h. 3**

Voir aussi **Diagramme II** *à la fin de l'ouvrage.*

Série VI du 5 septembre 1936.

Mêmes caractéristiques que pour la série V, sauf les particularités suivantes :

Concentrations en novar utilisées :

1/5000 jusqu'au 7 ;
1/3000 du 7 au 14 ;
1/2666 le 14 ;
1/2500 du 15 au 17.

Concentrations en eau minérale utilisées : 1/5, 1/6, 1/10.

Témoins : Voir série VII.

Mise en expérience le 5 septembre 1936 (voir série V).

Changements des solutions : Ces changements ont été quotidiens. Nous nous dispenserons de donner les précisions concernant les heures de ces changements, ainsi que l'heure de prélèvement des eaux. Il suffira de savoir que ces eaux ont été utilisées de 30 à 45 minutes après leur prélèvement aux buvettes.

Les résultats sont exprimés dans le tableau V. Nous reproduisons le graphique concernant Hôpital (diagramme III).

Remarques. — Ces résultats appellent, croyons-nous, quelques commentaires :

1° Deux animaux témoins (alors placés dans une solution de novar à 1/2500) étaient encore vivants lorsque l'expérience a été interrompue le 17 à 10 heures. Ces survies sont figurées dans le tableau par le signe +.

On comprend ainsi le sens de l'expression 7 jours 10 h. ++. La valeur de 9 j. 7 h. serait la survie moyenne des six gambusia si les deux survivants étaient morts le 17 à 10 h.

2° La différence entre les valeurs de la survie des lots « novar » et « novar + E. M. » est en réalité plus considérable que ne le montre le tableau. Les concentrations les plus éle-

vées et donc les plus toxiques n'ont intéressé que les témoins car les animaux N. + E. M. avaient été déjà tués par les concentrations antérieures qui avaient laissé les témoins « novar » indifférents.

En effet, aucun témoin « novar » n'est mort pendant les deux jours où la concentration a été de 1/5000. Sur 27 animaux « 1/5000 + E. M. », 5 sont morts dans les 19 premières heures, et le sixième au bout de 23 heures, c'est-à-dire 1 h. après le changement du 6 septemrbe.

La concentration à 1/3000 a été utilisée pour la première fois lors du changement du 7. Aucun témoin novar n'est mort jusqu'au changement du 8, tandis que 9 des animaux « 1/3000 + E. M. » sont morts pendant ce temps. Sur ces 9 animaux 7 sont morts de 10 à 75 minutes après le changement du 7.

Du changement du 8 jusqu'au changement du 9, il est mort 1 témoin et 9 animaux 1/3000 + E. M. De ces 9 animaux 8 sont morts de 25 minutes à 1 h. après le changement.

Ainsi donc, avant le changement de solution le 19 : des 27 animaux « novar + E. M. », seuls 3 restaient vivants (1 : 1/3000 + Chomel 1/10 ; 2 : 1/3000 + Grande Grille 1/10) ; des 6 témoins, 5 étaient encore en vie.

Dans les jours suivants, un témoin novar et un animal 1/3000 + Chomel 1/10 sont morts respectivement 30 à 40 minutes après le changement du 9.

L'un des deux survivants 1/3000 + Grande Grille 1/10 est mort 20 minutes après le changement du 10, et l'autre 20 minutes après le changement du 11.

Ainsi, le 11 à 15 h. 35, il n'y avait plus aucun animal du lot N. + E. M., tandis que 4 sur 6 du lot 1/3000 vivaient encore.

L'élévation, le 15, du taux à 1/2500, a amené la mort de 2 témoins le 16, mais 2 survivaient lorsque l'expérience a été interrompue le 17. (Il n'y avait pas eu de changement le 16.)

TABLEAU V. **Résultats exprimés en jours et en heures.**

TEMOINS (6)

Novar	3 j. 17 h.	11 j.	
1/5.000 à 1/2.500	4 j.	+	
	11 j.	+	Moyenne : **7 j. 10 h.** + +
			ou **9 j. 7 h.** (minima)

+ E. M.	1/5	Moy.	1/6	Moy.	1/10	Moy.	Moyenne génér.
Hôpital	1 j. 23 h.	2 j. 7 h.	1 j. 23 h.	2 j. 13 h.	0 j. 15 h.	2 j.	2 j. 6 h.
	1 j. 23 h.		2 j. 16 h.		2 j.		
	3 j.		3 j.		3 j. 8 h.		
Chomel	23 j.	2 j.	19 h. 30	2 j. 7 h.	15 h.	2 j. 5 h.	2 j. 4 h.
	2 j.		3 j.		2 j.		
	3 j.		3 j.		4 j.		
Gr. Grille	8 h. 25	2 j. 1 h.	15 h.	2 j. 5 h.	2 j.	4 j. 8 h.	2 j. 20 h.
	2 j. 19 h.		3 j.		5 j.		
	3 j.		3 j.		6 j.		

Voir aussi le **Diagramme III** *concernant* Hôpital *à la fin de l'ouvrage,*

En résumé, *les conditions expérimentales de cette série sont défavorables à la mesure du pouvoir agotoxique, mais elles montrent particulièrement bien, croyons-nous, la réalité de ce pouvoir.*

Série VII du 5 septembre 1936.

Elle sert de témoin aux séries V et VI. Les animaux de cette série ont été placés dans des dilutions d'eau minérale au taux où ces mêmes eaux avaient été employées dans les séries V et VI.

Les changements d'eau minérale ont été quotidiens.

Cette série a été interrompue le 17 septembre à 10 h. Tous les animaux étaient alors vivants, sauf :

Hôpital 1/10 : un gambusia mort le 14.
Chomel 1/10 : deux gambusia morts le 11 et le 14.
Grande Grille 1/5 : un mort le 14.
» » 1/6 : un mort le 14.
» » 1/10 : deux morts le 11 et le 14.

Série VIII du 8 septembre 1936.

Mêmes caractéristiques générales que V et VI.
Particularités techniques :
Concentration en novar utilisée : 1/3000.
Taux des eaux minérales : 1/3 (Hôpital, Chomel, Grande Grille).
Taille des poissons : tous sont petits, 1 centimètre.

TABLEAU VI. **Résultats exprimés en heures.**

		Moyenne	Moyenne générale
Novar 1/3.000	5 h. 20 31 h. 50 41 h. 20	**26** h.	
+ **E. M.**			
Hôpital 1/3	2 h. 05 2 h. 20 3 h. 20	**2 h. 35**	
Chomel 1/3	3 h. 20 3 h. 20 4 h. 50	**3 h. 50**	**3 h. 10**
Grande Grille 1/3	2 h. 20 3 h. 20 4 h. 50	**3 h. 10**	

Mise en expérience :

Eaux prélevées à 14 h. 15, utilisées à 14 h. 40 (Hôpital), 14 h. 55 (Chomel), 15 h. 05 (Grande Grille).

Animaux placés dans les bocaux à 15 h. 40.

Témoins. — Tous les poissons de Hôpital et Chomel, et un poisson de Grande Grille, étaient vivants le 17 à 10 h. lorsque l'expérience a été interrompue. Seuls deux animaux de Grande Grille sont morts le 15.

Changements des solutions : Ils n'ont intéressé que les témoins novar (le 9) et les témoins E. M. (jusqu'au 16 compris).

Tableau numérique résumant les résultats (Voir Tab. VI). p. 32.

Série IX du 8 septembre 1936.

Les poissons utilisés ont été des alevins de vairons mesurant 1 cm. 3.

Concentration en novar : 1/3000.

Concentration en eau minérale : 1/5 (Hôpital, Chomel, Grande Grille).

Mise en expérience :

Eaux prélevées à 14 h. 15, utilisées à 14 h. 40 (Hôpital), 14 h. 55 (Chomel), 15 h. 05 (Grande Grille).

Les vairons ont été placés dans les bocaux à 16 h. 15.

Témoins. — Au nombre de 3 par bocal, pour Hôpital, Chomel, Grande Grille, tous étaient vivants le 12 à 11 h., sauf un de Hôpital mort le 9 à 10 h.

Tableau résumant les survies : Voir Tab. VII, p. 34.

Remarque. — Les vairons 1/3000 étant tous vivants le 8 à 24 h. et deux étant morts le 9 à 10 h. (premire contrôle de la journée), nous donnons deux chiffres maximum et minimum de survie.

TABLEAU VII. **Résultats exprimés en heures.**

	Minimum (mort le 8, à 24 h.)		Max. (mort le 9, à 10 h.)	
Novar	7 h. 45		17 h. 45	
1/3.000	7 h. 45	Moy. : **12 h. 35**	17 h. 45	moy. : **19 h.**
	22 h. 15		22 h. 15	

+ E. M.		Moyenne	Moyenne générale
Hôpital 1/5	0 h. 15		
	0 h. 15	**0 h. 15**	
	0 h. 15		
Chomel 1/5	0 h. 15		
	0 h. 15	**0 h. 22**	**0 h. 20**
	0 h. 35		
Grande Grille	0 h. 15		
1/5	0 h. 30	**0 h. 25**	
	0 h. 30		

Série X du 17 septembre 1936.

Les animaux utilisés ont été des alevins de truites arc-en-ciel de 6 mois.

Devant la difficulté à nous faire expédier à Vichy les quelques centaines de gambusia qui étaient nécessaires pour compléter nos recherches, nous avons tenté de les remplacer par des alevins de truites qu'il nous était, grâce à la complaisance du docteur Lescœur, assez facile de nous procurer.

Ce poisson est, croyons-nous, à rejeter en raison de son peu de résistance : sur les 300 truitelles que nous étions allés prendre à l'établissement de pisciculture, il n'en restait plus que 30 en vie le lendemain.

Nous attachions une grande importance à cette série car elle devait être le début des expériences visant à l'explication du pouvoir agotoxique constaté.

Les résultats obtenus sont paradoxaux et nous pensons que l'extrême sensibilité de ces animaux doit rendre très prudent sur la valeur à leur attribuer. Nous les donnons cependant.

Caractéristiques de la série :

Concentration en novar : 1/10.000.

Eau minérale utilisée : Hôpital, aux taux de 1/10, 1/20, 1/40. En outre, nous avons employé au taux de 1/10 : 1° une solution de bicarbonate de soude, de teneur équivalente, en ce sel à Hôpital ; 2° nous avons décarboniqué une certaine quantité de l'eau de Hôpital utilisée. La décarbonication a été obtenue par agitation mécanique violente et ventilation pendant 10 minutes (de 15 h. 20 à 15 h. 30) de 250 cc. d'eau prélevée à 15 h. 10. Après décarbonication, l'eau a été employée sans filtration.

Résultats :

I. — Bocal contenant le novar seul à 1/10.000. — Durée de survie : 4 h. 50, 46 h. 20, 49 h. 20 (*moyenne* : 33 *h.* 20).

II. — Bocaux ne contenant que Hôpital ou bicarbonate ou Hôpital décarboniqué au taux de 1/10.

Hôpital : 8 h. 20, 41 h. 20, 46 h. 20 (*moyenne* 32 *h.*).

Hôpital décarboniqué : 3 h. 35, 4 h. 50, 8 h. 20 (*moyenne* : 5 *h.* 35).

Bicarbonate : 2 h. 50, 6 h. 20, 30 h. 20 (*moyenne* : 13 *h.* 10).

III. — Bocaux contenant le mélange novar + Hôpital :

N + Hôpital 1/10 : 0 h. 20, 0 h. 35, 4 h. 30, 6 h. 20 (*moyenne* : 3 *h.*).

N + Hôpital 1/20 : 1 h. 55, 46 h., 49 h. (*moyenne* : 32 h. 20.)

N + Hôpital 1/40 : lorsque l'expérience a été arrêtée, le 22 à 15 h., une truitelle venait de mourir, une autre vivait encore. Nous donnons donc deux moyennes :

17 h. 20, 120 h. + (*moyennes* 69 *h.* et 86 *h.*).

IV. — Bocal contenant le mélange novar + Hôpital décarboniqué :

Les trois animaux ont vécu 65 h. 20 (*moyenne* : 65 h. 20).

V. — Bocal contenant le mélange novar + bicarbonate : 2 h. 05, 2 h. 20, 4 h. 50. (*moyenne* : 3 *h.*).

Remarques. — 1° Nous retrouvons l'hypertoxicité habituelle du mélange Hôpital 1/10 + Novar, et une hypertoxicité équivalente du mélange bicarbonate + novar.

Cette hypertoxicité disparaît pour le mélange Hôpital 1/20 + novar.

Elle se transforme en diminution — et importante — pour le mélange novar + Hôpital décarboniqué, qui diffère donc totalement d'Hôpital non modifié au même taux.

On retrouve la même toxicité réduite pour le mélange novar + Hôpital 1/40.

2° Faits nouveaux : Hôpital à 1/10 s'est montré aussi toxique que le novar à 1/10.000.

3° Le bicarbonate de soude a bien augmenté la toxicité du novar, mais à l'état isolé, il s'est comporté comme un toxique plus actif que le novar lui-même.

4° Hôpital décarboniqué dont nous avons vu le pouvoir anagotoxique vis-à-vis du novar, a été, à l'état isolé, très toxique.

Nous ne donnons ici à l'expression « pouvoir anagotoxique » que la valeur d'une image.

Expériences faites à La Bourboule.

Ces expériences ont été faites à La Bourboule sur nos indications par notre excellent ami de l'Internat Raymond Alquié, que nous remercions de son aimable collaboration, et grâce à l'obligeance de M. Clogne et de Mme Guyot.

Série XI du 12 août 1936.

Concentration en novar utilisée : 1/4.000.

Eaux minérales employées : Choussy et Fenestre, au taux de 1/4, 1/6, 1/10.

Mise en expérience le 12 août.

Eau prélevée aux buvettes à 10 h. 30.

Animaux mis en expérience à 11 h.

Changement des solutions : chaque jour, à 11 h.

Lecture des résultats : Elles ont lieu trois fois par jour : à 11 h. (avant le changement des solutions), à 17 h. et 19 h.

TABLEAU VIII. **Résultats exprimés en heures.**

Novar 1/4.000							
	24 h.		56 h.				
	32 h.		72 h.				
	48 h.		78 h.				
	48 h.		104 h.		Moyenne : **67 h. 30**		
	48 h.		112 h.				
	54 h.		136 h.				
+ E. M.	**1/4**	**Moy.**	**1/6**	**Moy.**	**1/10**	**Moy.**	**Moy. générale**
Choussy	6 h.		24 h.		24 h.		
	8 h.		24 h.		78 h.		
	24 h.	**29 h. 40**	48 h.	**44 h.**	110 h.	**95 h.**	**56 h. 10**
	24 h.		48 h.		110 h.		
	48 h.		48 h.		112 h.		
	48 h.		72 h.		136 h.		
Fenestre.	24 h.		24 h.		48 h.		
	24 h.		32 h.		104 h.		
	48 h.	**66 h. 20**	104 h.	**98 h.**	104 h.	**140 h. 40**	**101h.40**
	56 h.		104 h.		160 h.		
	104 h.		184 h.		166 h.		
	142 h.		240 h.		262 h.		

Expériences faites avec des eaux embouteillées.

Série XII.

Concentrations en novar utilisées : 1/2.000, 1/4.000.

Eaux minérales employées :

Choussy et Fenestre, de 11 jours au moment de la mise en expérience ;

Chateldon, de 72 à 74 heures au moment de la mise en expérience et des changements (source de la montagne) ;

Deval de 6 mois.

Toutes ces eaux ont été utilisées aux taux de 1/2 et 1/4, sauf Deval pour qui le taux de 1/4 a seulement été employé. En outre, Fenestre se trouvait sans dilution dans certains bocaux (ils sont désignés par la notation Fenestre 100 %).

Préparation du novar :

Fenestre devant être utilisée sans dilution, la solution mère de novar est beaucoup plus concentrée que dans toutes les autres séries, puisqu'elle est au dixième. Des quantités de 1 cc. et 0,5 cc. de celle-ci réalisent les taux de 1/2.000 et 1/4.000 dans un total de liquide de 200 cc.

Tableau numérique résumant les résultats : Voir tableau IX, p. 39.

Remarques. — 1° La toxicité des solutions de novar à 1/4.000 s'est montrée dans cette série anormalement grande. Les gambusia et ceux de la série suivante étaient cependant de la même provision et avaient vécu dans des conditions identiques en tous points. Celle-ci a d'ailleurs été commencée le surlendemain de la présente série.

2° Les résultats donnés par les lots où Chateldon intervenait au taux de 1/2, n'ont d'autre intérêt que celui de montrer la différence de comportement des gambusia dans

TABLEAU IX. **Résultats exprimés en heures**

Novar	1/2.000		Moyenne	1/4.000		Moyenne
Seul.	1 h. 05	1 h. 40		1 h. 40	2.h .40	
	1 h. 05	1 h. 40	**1 h. 27**	2 h. 10	3.h. 40	**2 h. 58**
	1 h. 15	2 h.		2 h. 30	4 h. 25	
+ E. M.						
Fenestre	0 h. 20	0 h. 50		1 h.	1 h. 45	
100/100	0 h. 40	0 h. 50	**0 h. 45**	1 h.	2 h. 05	**1 h. 50**
	0 h. 40	1 h. 10		1 h. 35	3 h. 35	
Fenestre 1/2	0 h. 10	0 h. 40		0 h. 40	2 h. 35	
	0 h. 40	0 h. 40	**0 h. 38**	1 h. 20	2 h. 45	**2 h. 13**
	0 h. 40	1 h.		2 h. 15	3 h. 45	
Fenestre 1/4	0 h. 10	0 h. 50		2 h. 35	4 h. 15	
	0 h. 40	1 h.	**0 h. 45**	2 h. 45	5 h.	**3 h. 56**
	0 h. 50	1 h.		3 h. 45	5 h. 15	
Choussy 1/2	0 h. 20	1 h. 20		0 h. 49	2 h. 35	
	0 h. 20	1 h. 20	**0 h. 50**	2 h. 25	3 h. 35	**2 h. 39**
	0 h. 20	1 h. 20		2 h. 25	4 h. 15	
Choussy 1/4	1 h.	1 h. 35		2 h. 45	4 h. 15	
	1 h. 20	1 h. 35	**1 h. 28**	3 h. 45	4 h. 30	**4 h.**
	1 h. 20	2 h. 15		3 h. 45	5 h.	
Chateldon	0 h. 05	0 h. 05		0 h. 05	0 h. 15	
1/2	0 h. 05	0 h. 05	**0 h. 05**	0 h. 05	0 h. 15	**0 h. 11**
	0 h. 05	0 h. 05		0 h. 15	0 h. 15	
Chateldon	0 h. 05	0 h. 05		0 h. 15	2 h. 10	
1/4	0 h. 05	0 h. 15	**0 h. 08**	0 h. 45	2 h. 10	**1 h. 46**
	0 h. 05	0 h. 15		1 h. 40	3 h. 40	
Deval 1/4	0 h. 35	0 h. 45				
	0 h. 45	0 h. 45	**0 h. 45**			
	0 h. 45	0 h. 55				

un même taux nocif d'eau minérale, suivant qu'il y a ou non du novar. Dans le premier cas, gêne considérable, immédiate, mais transitoire (série XIV) ; dans le second, mort très rapide.

Série XIII

Concentratîons en novar utilisées : 1/2.000, pour les uns ; pour les autres : 1/4.000, jusqu'à la 117e heure, et 1/3.000 à partir de ce moment.

Eaux minérales employées :

Fenestre de 13 jours au moment de la mise en expérience, aux taux de : 1/2, 1/4, 1/8.

Eau de la Montagne (Chateldon) : Eau de 3 jours, au taux de 1/4, et décarboniquée, aux taux de 1/2 et 1/4.

Deval, de 6 mois : au taux de 1/4 et décarboniquée, aux taux de 1/2 et 1/4.

Hôpital de 14 jours au taux de 1/4 et Hôpital décarboniquée aux taux de 1/2 et 1/4.

Décarbonication. — La technique suivie a été la suivante : agitation à la main, violente, de 200 cc. à 300 cc. d'eau dans un ballon d'un litre pendant 3 minutes. L'eau est ensuite, à plusieurs reprises, transvasée du ballon dans un autre récipient. Ces opérations sont faites 10 à 15 minutes avant l'utilisation, celle-ci étant précédée d'une nouvelle et très courte agitation.

Changements des solutions. — L'eau de Chateldon, expédiée chaque jour, était utilisée 72 heures environ après son prélèvement. Les renouvellements des solutions de novar ont eu lieu au bout de 25 heures, 96 heures, 117 heures, 147 heures. Ces changements ont été faits dans l'ordre suivant : témoin novar, Fenestre, Montagne, Deval.

Lecture des résultats. — Elle appelle les réserves suivantes :

1° Il ne nous a pas été possible de poursuivre l'expérience au delà de la 170e heure. Comme dans les autres séries, le signe conventionnel + exprime la survie des animaux à ce moment.

2° Des quatre gambusia 1 3.000 + Chateldon 1/4, deux ont présenté des troubles instantanés et sont morts à peu près immédiatement lors du changement de la 147e heure. (Ce changement avait eu lieu pour eux, exactement à 147 h. 15 m.)

Les six témoins correspondants ont eux aussi présenté une gêne très importante et l'un d'eux est trouvé mort le lendemain.

Cette nocivité de Chateldon au taux de 1/4 ne s'est manifestée que lors de ce changement.

Tableau numérique résumant les résultats : Tableau X, p. 42.

Série XIV

Cette série sert de témoin aux séries XII et XIII.

Commencée avec la série XII, elle a pris fin avec la série XIII.

Aucune gêne et aucune mortalité n'ont été notées pour les animaux, si ce n'est dans les eaux et aux conditions suivantes :

Chateldon à 1/2 est mortelle lorsque les animaux y sont placés aussitôt faite la dilution. Une demi-heure plus tard, l'effet se traduit par une gêne considérable. Celle-ci disparaît et les gambusia nagent à peu près normalement au bout de 4 à 5 heures. Sur 6 animaux en expérience, 5 sont en vie le lendemain.

Au taux de 1/4, la même eau est dénuée d'action nocive, sauf l'exception signalée série XIII.

Après décarbonication, employée à la concentration de 3/4, cette eau n'entraîne aucun trouble.

TABLEAU X. **Résultats exprimés en heures.**

	1/2.000	Moyenne	1/4.000
Novar.	1,15		+
	1,35	**1 h. 48**	+
	2,05		+
	2,20		+

E. M.	**Non modifiées**			**Décarboniquées**		
+	+			+		
Novar.	1/2.000		1/4.000	1/2.000		1/4.000
		Moyenne			**Moyenne**	
Fenestre	0 h. 25		31 h.			
1/2	0 h. 25	**0 h. 32**	140 h. 20			
	0 h. 35		149 h. 35			
	0 h. 45		+			
1/4	0 h. 35					
	0 h. 35	**0 h. 50**	115 h.			
	1 h.		164 h.			
	1 h. 10		+ +			
1/8	1 h.					
	1 h. 10	**1 h. 10**	115 h.			
	1 h. 10		140 h. 20			
	1 h. 20		+ +			
Montagne						
1/2				0 h. 30		42 h.
				0 h. 30	**0 h. 40**	82 h. 15
				0 h. 50		156 h. 15
				0 h. 50		+
1/4	0 h. 15		147 h. 20	0 h. 40		77 h. 15
	0 h. 15	**0 h. 27**	147 h. 20	0 h. 40	**0 h. 47**	
	0 h. 15		149 h. 35	0 h. 50		+ + +
	1 h. 05		+	1 h.		
Deval				0 h. 20		
1/2				0 h. 40	**0 h. 35**	
				0 h. 40		+ + + +
				0 h. 40		
1/4	0 h. 20		145 h.	0 h. 30		140 h.
	0 h. 30	**0 h. 37**	148 h. 20	0 h. 40	**0 h. 45**	
	0 h. 40			0 h. 50		+ + +
	1 h.		+ +	1 h.		
Hôpital.				0 h. 20		
1/2				0 h. 20	**0 h. 45**	
				0 h. 50		
				1 h. 30		
1/4	0 h. 20			0 h. 30		
	0 h. 40	**0 h. 35**		0 h. 40	**0 h. 42**	
	0 h. 40			0 h. 40		
	0 h. 40			1 h.		

Hôpital est supportée sans aucun trouble au taux de 1/4. Aucune gêne ni aucune mort n'ont été constatées chez les animaux placés dans Hôpital décarboniquée, employée aux taux de 1/2, 1/4 et même sans dilution.

Deval au taux de 1/4, n'amène aucun trouble dans le comportement des animaux ; lorsqu'elle est décarboniquée, le taux de 3/4 est parfaitement supporté.

Fenestre, employée pure, sans lui avoir fait subir aucune modification, n'entraîne aucun phénomène anormal.

Choussy. Les gambusia gênés dans une concentration de 2/3 ne le sont plus du tout, si la proportion d'eau minérale est de 1/2.

Eaux de Vichy

Les mêmes eaux ont été employées que pour les expériences poursuivies à la station. Les taux de concentration de celles-ci ont été le plus souvent 1/4, 1/5, 1/10, et les concentrations en novar sont celles qui ont été employées pour les autres séries.

Les résultats sont tout à fait comparables, à ce qu'ils ont été à la station.

L'activation du pouvoir toxique est cependant moindre, la survie dans les mélanges N + E. M. étant, suivant les séries, seulement de deux à cinq fois plus courtes que pour les témoins novar.

Nous n'avons pas observé de différence d'action entre des eaux embouteillées depuis 10 jours ou depuis 3 mois.

Les trois sources ont montré une action très analogue sinon égale. Comme à la station, le maximum d'activation appartient à Hôpital.

Le taux de 1/10, pour les trois sources, s'est montré très nettement agotoxique. Quant au taux de 1/20, seulement utilisé pour Hôpital, s'il a parfois manifesté un pouvoir acti-

vant indéniable, il n'a d'autres fois entraîné que des variations trop minimes pour être retenues.

Nous donnons à titre d'indication quelques chiffres d'une de nos séries (série 17) qui a l'avantage de grouper la plupart des éléments dont il vient d'être question. Voici les moyennes observées :

Témoins novar au taux de 1/2000 = 3 h. 07.

Novar + Hôpital de 3 mois au taux de :

1/4 = 0 h. 51)
1/5 = 0 h. 53) = 1 h. 17) = 1 h. 08
1/10 = 1 h. 47))

Novar + Hôpital de 10 jours au taux de :

1/4 = 0 h. 48)
1/5 = 1 h. 10) = 1 h. 20) = 1 h. 08
1/10 = 1 h. 28))

Novar + Chomel de 3 mois au taux de :

1/5 = 1 h. 36)
1/10 = 2 h. 12) = 1 h. 54

Novar + Chomel de 10 jours au taux de :

1/5 = 1 h. 30)
1/10 = 2 h. 23) = 1 h. 56

Novar + Grande Grille de 10 jours au taux de :

1/4 = 1 h. 25)
1/5 = 1 h. 41) = 2 h.) = 1 h. 48
1/10 = 2 h. 18))

DEUXIÈME PARTIE

POUVOIR PHYLACTIQUE

Nous avons déjà précisé le sens que nous donnions à ce mot : protection d'un animal contre un toxique par administration séparée et préalable d'eau minérale.

Nous avons pensé que cette administration préalable était peut-être possible en plaçant pendant quelque temps les gambusia dans un mélange d'eau ordinaire et d'eau minérale.

La recherche de ce pouvoir phylactique n'a été faite que sur ces animaux. Les séries en sont encore peu nombreuses, aussi, malgré leur concordance, ne leur donnons-nous encore qu'une valeur de probabilité. La réalité de cette propriété serait en effet d'une importance capitale pour pénétrer le mécanisme et la nature du pouvoir agotoxique que nous avons mis en évidence, vis-à-vis du novarsénobenzol. Pour permettre d'apprécier la valeur des résultats obtenus, nous devons faire remarquer que : 1° nous publions toutes les séries exécutées ; 2° la réduction des survies moyennes est provoquée par l'existence d'une survie individuelle plus courte de presque tous les animaux.

Préparation des animaux.

Un animal préparé est celui qui a vécu dans l'eau minérale étendue ou parfois pure avant d'être mis dans un milieu

toxique. Nous le qualifions par la durée de la préparation et la proportion d'eau minérale qui entrait dans le milieu « de préparation ».

Les animaux sont placés dans un volume total de liquide de 200 ou de 400 cc. L'eau minérale s'y trouve à un taux variant de 1/10 à 1/2. Il s'est même agi pour Fenestre d'eau minérale non diluée. Ces milieux sont renouvelés chaque jour. Au moment où nous commençons la préparation, nous mettons de côté un certain nombre de poissons qui en attendront la fin dans de l'eau ordinaire. Les témoins nécessaires doivent être en effet de la même provision. L'eau dans laquelle vivent les témoins et celle qui dilue l'eau minérale ont une provenance commune. Ces animaux, témoins ou préparés, ne reçoivent pas de nourriture.

Un dernier renouvellement du milieu est pratiqué une heure environ avant la mise au novar.

Mise en expérience

Elle consiste à placer les animaux préparés et les témoins dans une même solution de novar.

Série I (*faite à Vichy*).

Préparation par Hôpital, 1/5, pendant trois jours pour certains, et 6 jours pour d'autres.

Concentrations en novar utilisées : 1/2.000, 1/2.500, 1/3.000.

Dans les jours suivants les solutions de novar n'ont pas été renouvelées.

L'expérience, qui a duré 7 jours pleins, a été interrompue le 22 septembre à 15 heures (soit au bout de 168 heures) par notre départ de la station. A ce moment, quelques animaux étaient encore vivants. Leur survie est exprimée et les moyennes sont établies selon le mode déjà indiqué.

TABLEAU XI. **Résultats exprimés en heures.**

Eaux de Novar.	1/2.000	Moy.	1/2.500	Moy.	1/3.000	Moy.	Moyenne générale
Témoins	3 h. 40	6 h.	7 h. 10	9 h. 50	5 h. 10	13 h. 40 +	10 h. +
» préparés	5 h. 40		8 h. 40		22 h. 10		27 h.
	8 h. 40		13 h. 40		+	65 h. (min.)	(min.)
Préparés 3 jours	8 h. 30	8 h. 30 +	10 h. 30	48 h.	10 h. 30	12 h. 20	27 h. + +
	+	+	13 h.		13 h.		
	+	115 h. (min.)	120 h.		13 h. 30		58 h. 25 (min.)
Préparés 6 jours	5 h. 20	8 h.	6 h. 20	24 h. 30	+	+ + +	16 h. 15 + + +
	8 h. 20		6 h. 20		+		
	10 h. 20		61 h.		+	168 h. (min.)	67 h. (min.)

Le signe + indique que les animaux correspondants étaient encore vivants à la 168e heure.

Remarque. — Cette série comportait en outre des mélanges novar 1/2.000 + Hôpital 1/4 — 1/2.500 + 1/4 — 1/3.000 + 1/4. — Dans ces mélanges, la survie moyenne a été la même pour les animaux préparés et les témoins. Elle est en effet de 3 heures pour les témoins ; pour les « préparés 3 jours », 3 h. 30 ; pour les « préparés 6 jours », 3 h. 10.

Préparation par les eaux embouteillées.

Série II. — Concentration en novar utilisée : 1/5.000.

Animaux préparés par 48 heures de séjour dans Hôpital à 1/4, 1/5, 1/6. Il n'y avait que deux gambusia par bocal.

La solution de novar a été renouvelée à la 23e heure. Tous les animaux non préparés étaient déjà morts, respectivement

en 1 h. 30, 3 h. 30, 20 h. 30. Leur survie moyenne est donc de 8 h. 30.

Au même moment, tous les animaux préparés étaient en vie. La survie de ceux-ci a été 33 h. 30 (1/6), 53 h. (1/4), 3 jours (1/5), 12 jours (1/4), 14 jours (1/5 - 1/6).

Série III. — Préparation Hôpital à 1/4 pendant 3 h. 30.

Mise en expérience

Ces 6 animaux et les 6 témoins sont mis respectivement dans des bocaux contenant une solution de novar à 1/2.000, datant de 3 h. 30, et dans laquelle 6 gambusia (3 par bocal) étaient morts dans un temps moyen de 2 h. 50.

Tous les animaux préparés ou non étaient vivants 4 heures après leur mise en expérience.

A la 72e heure, les résultats ont été les suivants :

Tous les témoins étaient morts avec 26 heures de survie maxima moyenne. Temps individuel : 14 heures au maximum pour trois, 21 heures pour deux, 72 heures pour le dernier.

Sur 6 animaux préparés, trois sont morts, respectivement en : 21 heures, 21 heures, 38 heures, et ont une survie moyenne de 27 heures ; mais trois autres sont encore vivants. Ceux-ci sont morts le quatrième jour, le septième jour et le neuvième jour.

Remarque. — En dehors de la différence de survie entre animaux préparés ou non, il faut retenir un autre fait sur lequel nous reviendrons : la toxicité d'une solution de novar est maxima aussitôt après sa préparation ; elle diminue ensuite. Nous voyons en effet ici, que la même solution de novar, dans le même bocal, sur des animaux aussi comparables que possible, donne une survie moyenne de 2 h. 50 (2 × 2 h. 40, 2 × 2 h. 50 et 2 × 3 h. 20) dans les 3 h. 30 qui ont suivi sa préparation.

Série IV. — Concentration en novar utilisée : 1/2.000.

Préparation 3 jours dans Fenestre non diluée, et 3 jours dans Choussy 1/2.

Résultats. — Témoins : survie moyenne de 1 h. 20.

Préparés Fenestre : 2 h. 18 ; préparés Choussy : 2 h.

Les écarts, minimes en valeur absolue, sont relativement importants. Même si on leur dénie toute valeur de démonstration, il faut cependant remarquer que cette série est en parfaite concordance avec les précédentes.

Série V. — Concentrations en novar utilisées : 1/2.000, 1/3.000.

Préparation : Eaux minérales utilisées : Hôpital, Chomel, Grande Grille, Fenestre, Choussy, Montagne, Deval.

Vichy : Eaux de 10 jours, au début de la préparation ; utilisées en dilution de 1/4, pour un total de 400 cc.

Un lot de 12 animaux a été préparé pendant 5 jours, un autre pendant 2 jours.

En outre, un lot Chomel et un lot Grande Grille ont été préparés pendant 6 jours au même taux de 1/4.

Comme d'ordinaire, les changements ont été quotidiens et le dernier exécuté une heure avant mise au novar.

Fenestre et *Choussy*. — Eau de 9 jours au début de la préparation. Animaux préparés pendant 3 jours. Fenestre a été utilisée pure, et Choussy au taux de 1/2.

Chateldon, eau de la Montagne. — Les animaux ont été préparés pendant 2 jours. L'eau employée chaque jour avait été prélevée 72 heures auparavant environ. Taux utilisé : 1/4.

Deval. — Eau de 6 mois ½ ; animaux préparés pendant 2 jours : les uns dans un mélange à 1/4, d'eau non modifiée, les autres dans un mélange à 3/4 d'eau décarboniquée.

Changements des solutions : Ils ont eu lieu à la 72e heure et à la 120e heure après la mise au novar.

TABLEAU XII

Taux du novar.	1/2.000									
Témoins	1 h. 15 1 h. 15 1 h. 15 1 h. 30	1 h. 45 2 h. 2 h. 05	Moyenne : **1 h. 35**							
Préparés pendant : par :	**6 jours**	**Moy.**	**5 jours**	**Moy.**	**3 jours**	**Moy.**	**2 jours**	
Hôpital 1/4			2 h. 05 2 h. 10 2 h. 25 2 h. 35 2 h. 55 3 h. 25 3 h. 55	**2 h. 47**			1 h. 10 1 h. 35 1 h. 50 2 h. 20 3 h. 10 4 h. 20	**2**
Chomel 1/4	1 h. 30 3 h. 45 4 h. 30 4 h. 55	**3 h. 40**	1 h. 15 2 h. 2 h. 05 2 h. 20 2 h. 35	**2 h. 03**			1 h. 20 1 h. 30 1 h. 50 2 h. 30 2 h. 40 3 h. 25	**2**
Grande Grille 1/4	1 h. 35 1 h. 55 2 h. 05 2 h. 35 3 h. 05 3 h. 45	**2 h. 30**	1 h. 20 1 h. 45 1 h. 55 2 h. 15 2 h. 30 4 h.	**2 h. 17**			1 h. 45 1 h. 45 2 h. 20 2 h. 25 2 h. 40 2 h. 55	**2**
Fenestre pure					1 h. 10 1 h. 25 1 h. 35 1 h. 40 2 h. 35 3 h.	**1 h. 54**		
Choussy 1/4					1 h. 35 2 h. 2 h. 25 3 h. 10 3 h. 10 4 h. 45	**2 h. 50**		
Deval 1/4							2 h. 20 2 h. 20 2 h. 20 3 h. 15 3 h. 20 3 h. 25	**2**
Deval décarboniqué 3/4							1 h. 50 1 h. 55 2 h. 20 2 h. 45 3 h. 05	**2**
Chateldon (Montagne) 1/4							1 h. 30 1 h. 55 1 h. 55 2 h. 10 2 h. 25 2 h. 45 3 h. 05	**2**

Chacun des signes + correspond à un animal qui vivait encore à la 167e heur
Cette série a été mise en œuvre à une heure tardive de la journée (18 h.). Le co
a été continu de 18 h. à 23 h. 35. Aucun contrôle, par contre, n'a été possible

1/3.000

h. 2 h. 30
h. 05 2 h. 45
h. 10 2 h. 50

Moyenne : **2 h. 23**

jours	Moy.	3 jours	Moy.	2 jours	Moy.
)	M : **10 h. 25**			2 h. 25 4 h. 45	
) (Max.) ;	+ + +			4 h. 05 22 h. 50	
				4 h. 20	M : **9 h. 17**
) (min.)	m : **4 h. 25**			M : 17 h. 20	
+	+ + +			m : 5 h. 20	m : **7 h. 17**
3 h. 35	M : **7 h. 45**			2 h. 20 3 h. 20	
+	+			2 h. 30 4 h. 15	
				2 h. 35 4 h. 30	**3 h. 15**
15 ; m : 5.15	m : **3 h. 45**			+	+
15 ; m : 5.15	+				
h. 20 4 h. 40	M : **11 h. 17**			2 h. 10 3 h. 50	M : **5 h. 30**
15 ; m : 5.15				2 h. 35 4 h.	
»				3 h. 10	
»	m : **4 h. 25**			M : 17.15 ; m : 5.15	m : **3 h. 30**
»					
		3 h. 3 h. 10	M : **10 h. 05**		
		M : 17.05 ; m : 5.05	+ + +		
		« «			
		+ + +	m : **4 h. 05**		
			+ + +		
		1 h. 35 3 h. 40			
		2 h. 10 5 h. 05			
		2 h. 15 5 h. 05	**3 h. 10**		
		2 h. 25 +	+		
				5 h. 15 69 h. 40	
				+ + + + +	**37 h. 27**
					+ + + + +
				4 h.	M : **12 h. 40**
				M : 17 ; m : 5	+ + +
				» »	
				+ + +	m : **4 h. 40**
					+ + +

11 h. 30 le lendemain. Pour les lots où des animaux, encore vivants à 23 h. 35, furent rouvés morts 12 heures après, nous donnons deux chiffres minimum et maximum pour la urvie (m et M).

Remarques. — 1° A la 72e heure, les solutions ont été renouvelées. A ce moment, la solution de 914 était très oxydée. Tous les animaux alors vivants — tous préparés — ont résisté à la solution fraîche.

2° Ces résultats ont d'autant plus de valeur qu'à la 48e heure, trois animaux, des anciens témoins, avaient été placés dans le bocal contenant la solution de novar au 1/3.000 faite 48 heures auparavant, et dans laquelle étaient morts les témoins.

Ces gambusia sont placés comme les préparés dans une solution fraîche à la 72e heure. Encore vivants à la 77e heure, ils sont trouvés morts à la 91e heure, alors que tous les préparés sont encore vivants.

3° A la 48e heure, sont placés dans la solution 1/3.000, datant de 48 heures, trois autres gambusia, exactement identiques aux trois précédents quant à leur condition de vie. Ils y restent pendant 3 jours jusqu'à la 120e heure. Le milieu est alors renouvelé en même temps que pour les animaux préparés survivants. Ces trois gambusia sont encore vivants à la 125e heure. Deux sont trouvés morts à la 139e heure (mort réelle en réalité très antérieure), et le troisième à la 143e heure. Tous les préparés sont encore vivants à la 167e heure.

L'expérience a été alors interrompue.

Ainsi, parmi les animaux préparés, ceux qui sont morts ont eu des survies individuelles et moyennes plus longues que les témoins ; ceux qui ont survécu ont résisté à deux changements de solution alors que de nouveaux témoins y ont chaque fois succombé.

Ces expériences de phylaxie tirent leur valeur, nous le répétons, non du grand nombre des séries, mais de leur par-

faite concordance, et dans la durée des survies individuelles, et dans les moyennes,.

Il est bien difficile d'admettre, dans ces conditions, que tous les animaux préparés étaient organiquement plus résistants, et les témoins plus sensibles au novar.

TROISIÈME PARTIE

INFLUENCE DE DIVERS FACTEURS SUR LES RÉSULTATS

La Nocivité propre des eaux minérales.

Toutes les eaux que nous avons employées, sauf Fenestre, lorsqu'elles sont utilisées pures, sans dilution, tuent très rapidement têtards ou gambusia. D'autres sont très rapidement mortelles au taux de 1/2.

Cette nocivité (nous ne disons pas toxicité) se manifeste immédiatement, aussitôt l'animal placé dans le milieu considéré. Nous rapportons ici quelques faits concernant cette nocivité.

Têtards. — Nous avons déjà parlé d'une action « hypnogène transitoire » exercée sur les têtards par Hôpital et Deval, au taux de 1/4, et par Saint-Cézaire au taux de 1/3 (série IV, p. 26). Voici en effet ce qu'on observe : dans les instants qui suivent leur immersion les animaux s'immobilisent, s'engourdissent, paraissent morts. Cependant, on obtient d'eux quelques réactions en les touchant avec l'extrémité d'un agitateur. Peu à peu cet état d'engourdissement disparaît, les

animaux nagent, maladroitement, et, au bout d'une demi-heure ou trois quarts d'heure, ils ont retrouvé un comportement tout à fait normal. Cette action s'observe encore mais moins intense avec des eaux dont les bouteilles ont été partiellement vidées la veille et rebouchées soigneusement.

Gambusia. — Les taux précédents laissent les gambusia absolument indifférents. Comme exemple de leur comportement dans une dilution nocive, prenons l'eau de la Montagne de Chateldon. Plaçons les gambusia dans un mélange à 1/2 de cette eau fait extemporanément. Les animaux meurent. Plaçons-les dans le même mélange mais datant de demi-heure. (C'est le temps qui s'est écoulé entre le moment où le mélange Novar + Chateldon 1/2 a été fait et celui où les animaux y ont été placés.) Les animaux présentent aussitôt un état de gêne qui fait croire à une mort imminente : seuls de légers mouvements de leurs opercules persistent. Peu à peu, les gambusia présentent des soubresauts et au bout de 4 heures, ils nagent à peu près normalement. Ils survivent ensuite.

Au taux de 1/4, la même eau ne manifeste aucune nocivité, sauf l'exception signalée dans la série XIII.

Décarboniquons l'eau de la Montagne. Les animaux ne paraissent en général ressentir aucune espèce de gêne dans cette eau ainsi décarboniquée. Quelques-uns cependant meurent (3 sur 12 dans une série). Mais, employée au taux de 3/4, elle n'a jamais provoqué de manifestations immédiates ni de mort tardive.

La même expérience peut être reprise avec les eaux de Vichy. Non modifiées au taux de 1/3, elles laissent les gambusia absolument indifférents. Ils vivent parfaitement sans aucune gêne dans Hôpital décarboniquée non diluée.

Deval est parfaitement supportée au taux de 1/4. Décarboniquée et non diluée, elle produit parfois des manifestations de gêne immédiate chez quelques animaux, mais, au taux de 3/4, les animaux restent indifférents.

Cette nocivité — immédiate, nous insistons sur ce point — de certaines eaux minérales, nous semble due au CO^2 libre qu'elles contiennent : les conditions d'apparition des troubles en paraissent une preuve évidente.

Nocivité du renouvellement des solutions.

Ce fait est très visible sur les diagrammes de la série II. Nous y avons insisté en donnant les résultats des séries I, II, V, VI. Surtout manifeste par la rapidité avec laquelle elle s'exerce pour les mélanges Novar + E. M., cette influence nocive du renouvellement existe aussi pour les solutions de 914 seul, mais avec un certain retard. Les renouvellements des mélanges témoins d'eau minérale n'entraînent rien de comparable et cependant, en raison de la très longue survie des animaux, ces changements ont été pour eux beaucoup plus nombreux que tous pour les autres.

La nocivité des mélanges Novar + E. M. *ne se manifeste pas immédiatement.*

Il y a toujours un intervalle libre, plus ou moins long suivant différentes circonstances, mais constant dans son existence et pendant lequel l'animal a un comportement normal. Si, à la mort d'un animal, nous plaçons dans le même bocal un animal neuf, le même temps de latence va être observé pour celui-ci. Nous pouvons ainsi éliminer l'hypothèse suivant laquelle le mélange non toxique au début le deviendrait au bout d'un certain temps. Cette hypothèse est contredite plus formellement encore par les constatations suivantes :

La toxicité des solutions de Novar diminue avec l'ancienneté de leur préparation.

Il suffit, pour s'en convaincre, de comparer les séries où

les solutions n'ont pas été renouvelées et les autres (par exemple série III et séries I, II). Bien souvent, d'ailleurs nous avons placé des animaux dans des solutions de 914 ou des mélanges Novar + E. M. datant de 24 heures ou plus. Alors que, aussitôt après leur préparation, elles s'étaient montrées rapidement mortelles, les animaux qui y furent mis ensuite vécurent plusieurs jours. Cette atténuation du pouvoir toxique avec le vieillissement d'une solution de novar nous paraît assez rapide. Nous ne donnons pas de moyennes car bien que nous l'ayons constaté très souvent, nous n'avons pas fait d'analyse méthodique du phénomène.

A titre d'indication, nous avons déjà rapporté quelques chiffres (série IV, p. 26). En voici d'autres : Une solution à 1./2000 qui avait donné une survie moyenne de 2 heures permet, 48 heures après, la survie pendant plus de 6 jours.

Importance de la concentration en Novar dans les mélanges Novar + E. M.

Une quantité suffisante de novar est toujours nécessaire pour que se manifeste pleinement l'hypertoxicité du mélange. Il semble exister un seuil au-dessous duquel l'hypertoxicité ne se montre que très atténuée et peut même faire défaut. A titre d'exemple, rappelons les différences existant entre nos séries V et VI où toutes les circonstances sont exactement les mêmes, sauf le taux du novar : même solution mère de novar, même provision de gambusia, même jour, même taux d'eau minérale.

Très démonstrative est également la série XIII, si l'on compare respectivement entre eux, pour une concentration donnée en eau minérale, les résultats obtenus suivant que le novar se trouvait dans le mélange au taux de 1/2.000 ou 1/4.000.

Le même fait est encore visible sur le tableau IX de la série XII. Toutefois il ne s'agit ici que d'une nuance dont

la raison nous échappe. Nous ne savons pas davantage à quelle cause attribuer l'action toxique, infiniment plus prononcée que d'ordinaire, exercée par la concentration 1/4.000. Peut-être intervient ici la différence de technique, signalée en exposant le protocole de cette série.

En résumé, pour une même quantité d'eau minérale dans un mélange Novar + E. M., une concentration deux fois moindre de 914 est loin de manifester un pouvoir toxique, qui ne serait diminué que de moitié. La réduction de l'activité toxique est beaucoup plus importante. Cette conclusion est, croyons-nous, à retenir pour infirmer certaines hypothèses concernant le mode de production du pouvoir agotoxique que nous avons mis en évidence.

Importance de la proportion d'eau minérale entrant dans le mélange.

Nous venons de dire que d'une manière générale la brièveté de la survie est avant tout le fait de la dose de 914. Nous avons vu (série V), que l'adjonction d'une eau minérale à certaines solutions de novar, peu toxiques par elles-mêmes, renforce leur activité et c'est un de nos arguments en faveur de la réalité du pouvoir agotoxique. Mais nous n'avons encore pu obtenir une action de suppléance par l'eau minérale telle qu'une concentration en novar non toxique le devienne par adjonction d'eau minérale.

L'existence des pouvoirs agotoxique et anagotoxique que nous avons rencontrés ne doit d'ailleurs être admise que pour les taux de novar et d'eau minérale à propos desquels nous les signalons.

Ce serait une erreur, croyons-nous, de conclure d'un taux donné à l'action analogue d'autres concentrations, au moins pour certaines eaux.

Nous avons déjà dit par exemple, que Fenestre, d'après

l'ensemble de nos résultats, paraissait douée d'un pouvoir anagotoxique. Mais la possibilité d'action inverse, démontrée par divers auteurs pour d'autres toxiques, nous paraît également probable à la suite de nombreuses constatations. Que l'on compare par exemple aux témoins respectifs des séries ce que nous donne Fenestre, 1/4, lorsque la concentration en novar est de 1/2.000 (séries XII, XIII) ou 1/4.000 (série XI, séries II, III, V). Le pouvoir anagotoxique présent dans le second groupe est remplacé dans le premier groupe par un pouvoir agotoxique. Dans la série XII, comparons également entre eux, et à ceux fournis par les témoins, les résultats obtenus par un même taux 1/4.000, de 914, suivant que Fenestre est employée à 100/100, 1/2, 1/4. On fait les mêmes constatations.

Nous ne rapportons pas ici d'autres résultats que ceux-ci qui ont trait à des séries exposées dans notre travail. Nous pourrions les multiplier ; nous n'en dirons rien cependant. En effet, nous n'avons pas toujours de séries de contrôle, et n'avons pas procédé à des expériences systématiques. Celles-ci seront de rigueur mais nécessiteront de très nombreuses séries que nous n'avons pas eu le loisir de mettre en œuvre. Nous voyons en effet, pour le moment, dans les faits que nous rapportons ici, non des conclusions, mais simplement une hypothèse de travail qui nous paraît assez sûre.

Des dilutions importantes, 1/50 par exemple d'eau minérale, sont-elles douées d'activité ?

A se reporter au tableau IV, série V, on serait tenté de répondre par l'affirmative. Toutefois, il s'agit d'une série unique, une série de contrôle ayant été interrompue par un accident matériel. Nous avons d'ailleurs fait remarquer que Hôpital en bouteille, au taux de 1/20, donnait suivant les séries, des résultats discordants. Nous nous abstiendrons de conclure.

Influence de la décarbonication.

Nous avons déjà dit que la décarbonication, telle que nous l'avons pratiquée, était vraisemblablement incomplète. Le docteur Lescœur nous avait conseillé, pour obtenir une décarbonication totale, une agitation mécanique de 10 minutes, combinée au passage d'un courant d'air dans le flacon. L'eau traitée de cette façon est, on le comprend, non seulement privée de tout CO^2 libre, mais floculée au maximum. Un précipité abondant extériorise la formation de carbonates insolubles à partir des bicarbonates solubles. L'eau ainsi obtenue est stable et peut être nettement définie par l'analyse chimique.

Il n'en va certainement pas de même avec la technique que nous avons suivie : nous avons simplement cherché à éliminer le CO^2 libre, tout en évitant de provoquer des modifications chimiques trop importantes de l'eau. Cette eau est dans un état instable, nous l'employons aussitôt pratiquée la décarbonication. *Cette décarbonication laisse subsister à un degré très important le pouvoir agotoxique tout en l'atténuant quelque peu.* La lecture des chiffres de la série XIII, reproduits au tableau X est, de ce point de vue, très démonstrative pour les eaux de la Montagne, Deval, Hôpital.

Ces résultats sont en discordance avec ceux qu'a donnés la décarbonication dans la série X. Mais cette série a été unique la décarbonication a été différente, il s'agissait de truites au lieu de gambusia. Aussi ne doivent-ils peut-être pas être comparés.

Action de l'eau minérale sur la coloration des solutions.

Au bout de 24 heures la couleur des solutions de novar est souvent très différente, selon qu'il y entre ou non de l'eau minérale. Dans certains bocaux en effet, le novar fortement oxydé a pris une teinte rougeâtre, alors que d'autres bocaux

présentent une teinte jaune très pâle ; couleur d'urine normale dans les uns, d'urine fébrile dans les autres, pourrions-nous dire comme comparaison.

Nous ne croyons pas que l'on puisse lier le pouvoir agotoxique ou anagotoxique et l'action sur l'oxydation : ces deux phénomènes nous paraissent distincts. Voici nos raisons :

Les eaux de Vichy employées à la station confèrent aux mélanges de novar dans lesquels elles entrent, même en quantité minime, 5 cc., une teinte très foncée et égale pour leurs différentes concentrations. Les mêmes eaux, en bouteille, aux taux de 1/4, 1/5, donnent au contraire une teinte beaucoup plus claire que celle de la solution témoin. Pour les taux de 1/10, 1/20, la coloration est au contraire très foncée, beaucoup plus que dans les bocaux témoins.

Or ces taux de 1/4, 1/5, 1/10 se sont montrés franchement agotoxiques, que les eaux soient employées au griffon ou non. Nous citerons encore les constatations que nous avons pu faire, à propos de notre série XIII, 24 heures après le début de l'expérience. Dans les 13 bocaux, où la concentration en novar est 1/2.000, les gambusia sont morts depuis la veille ; la teinte est claire.

Dans les 10 bocaux, où la concentration est de 1/4.000, les gambusia sont vivants ; la teinte est claire dans 4 bocaux (témoin et novar + Fenestre) ; elle est foncée dans les 6 autres.

Nous ne pensons donc pas devoir lier les actions sur la toxicité et sur l'oxydation, mais nous croyons que ces faits méritent plus qu'une simple mention. Ne pouvant faire davantage pour le moment, nous bornerons à celles qui viennent d'être dites l'exposé de nos constatations.

Différences d'action des eaux d'une même station.

Les expériences portant sur les têtards — toutes faites avec des eaux embouteillées — montrent des différences notables entre Hôpital et Chomel (Grande Grille n'a pas été employée

pour ces animaux). Ces différences d'action ne valent, répétons-le, que dans les conditions expérimentales réalisées et dont nous avons donné quelques exemples. Avant d'affirmer, d'ailleurs, que ces eaux ont une action réellement distincte, il est nécessaire de mettre ces animaux en expérience à la station même. Nous avons encore vu Choussy et Fenestre agir différemment sur eux.

Pour les gambusia, nous n'avons pas trouvé de différence nette entre Hôpital, Chomel, Grande Grille.

Dans l'ensemble, ces poissons réagissent différemment à Choussy et Fenestre. Les séries de gambusia n'ont d'ailleurs pas été très nombreuses pour ces deux eaux. Mais il y a des discordances, et nous reproduisons précisément une série (série XII) où Fenestre et Choussy se montrent doués d'une action identique.

Action des eaux « vivantes » et vieillies.

Nous ne pouvons envisager que les eaux de Vichy et les séries gambusia. Au griffon, les eaux paraissent incontestablement plus actives. Que ces eaux soient fraîches ou embouteillées, le pouvoir agotoxique maximum appartient toujours à Hôpital. Ce fait est peut-être à rapprocher du comportement dissemblable des têtards à l'égard de Chomel ou Hôpital. Mais, avant de conclure que cette différence tient à la constitution intime de l'eau ou simplement à l'embouteillage, il est évidemment nécessaire de soumettre les têtards à l'action des mêmes eaux vivantes. Or, les circonstances ne nous ont pas encore permis de le faire. Un autre problème pourrait alors se poser : pourquoi Chomel perd-elle, embouteillée, son pouvoir agotoxique, alors que Hôpital le conserve ?

QUATRIÈME PARTIE

NATURE ET CAUSES DES PHÉNOMÈNES OBSERVÉS

Nous ne pouvons apporter aucune précision ni démonstration d'ordre expérimental. Cette partie aurait donc pu être passée sous silence. Nous croyons cependant qu'il nous est permis de déduire quelques hypothèses des faits observés et de l'analyse des facteurs qui les conditionnent.

Nature de l'hypernocivité des mélanges Novar + E. M.

On pourrait, *a priori*, soutenir qu'il s'agit d'une simple action du CO^2 libre apporté dans la solution de novar par l'eau minérale, en quelque sorte d'une simple ASPHYXIE.

Nous avons vu en effet la nocivité de certaines concentrations des eaux minérales utilisées. Nous croyons que cette hypothèse est à rejeter. En voici les raisons.

1° Lorsque des dilutions d'eau minérale se sont montrées par elles-mêmes mortelles, la cause de la nocivité du mélange est d'une parfaite évidence. Nous avons toujours cherché à employer des taux d'E. M. non mortels. Nos témoins E. M. en fournissent la preuve. Ce nous est l'occasion d'insister sur

la nécessité absolue d'avoir pour chaque série des témoins E. M. sur lesquels seront répétées toutes les manipulations portant sur les solutions de novar.

Nous pensons d'ailleurs qu'il faut également rejeter les concentrations en E. M. qui s'avèrent passagèrement nocives. Ainsi, nous avons reproduit la série XIII en partie pour l'anomalie qu'elle a présentée. Les résultats de Chateldon 1/4 + 3.000, sont inutilisables à partir du changement fait à la 147e heure. Exceptionnellement en effet, ce taux de 1/4 a immédiatement entraîné une gêne considérable pour les témoins (qui survivent d'ailleurs le lendemain) et une mort à peu près instantanée de 2 des animaux 1/3.000 + 1/4.

La nocivité n'a cependant pas exactement les mêmes caractères dans les mélanges 914 + E. M. et les simples dilutions d'E. M. au même taux. Après un engourdissement passager ou une gêne considérable mais transitoire, les têtards ou gambusia retrouvent un comportement normal ; ils meurent dans les mélanges (séries II, III, XII, XIII).

2° Le pouvoir agotoxique de certains taux d'eau minérale peut être très grand, alors que les mêmes concentrations ou des concentrations plus élevées assurent aux animaux une survie qui paraît devoir être aussi longue que dans leurs conditions habituelles d'existence. Par exemple : pouvoir agotoxique très marqué des eaux de Vichy 1/10, et peut-être même d'Hôpital 1/50, et survie des témoins au taux de 1/3 (séries V, VII, VIII, XIV).

3° Un même taux d'eau minérale, donc une même quantité de CO^2 introduite dans le mélange, a une action très différente suivant la concentration en novar (p. 59).

4° Fenestre, très pauvre en CO^2 libre et qui, employée sans dilution, n'entraîne aucune gêne à aucun moment, manifeste, au taux de 1/2 et 1/4, lorsque la concentration en

novar est suffisante, un pouvoir agotoxique des plus nets (séries XIII, XIV).

5° La mort survient après un temps de latence, donc à un moment où, dans les mélanges, la quantité de CO^2 libre a diminué (p. 57).

6° La décarbonication (série XIII) n'a que peu modifié les propriétés agotoxiques de l'eau.

7° On ne voit pas comment, dans cette hypothèse, on pourrait comprendre les expériences de phylaxie.

Nous n'avons pas voulu prétendre ici que CO^2 ne jouait aucun rôle. Nous avons voulu simplement dire pour quelles raisons de logique le CO^2 introduit dans le mélange ne nous paraissait pas devoir être incriminé comme cause directe de la mort. Il est possible que l'action du CO^2 soit à retenir, mais, sous la forme du problème suivant : comment le CO^2 peut-il augmenter le pouvoir toxique du novar ?

Il semble en effet s'agir ici d'une intoxication vraie.

Nous serons bref sur les arguments qui nous semblent pouvoir être invoqués. Ce sont en effet ceux que nous venons de donner. Nous ajouterons cependant qu'une raison supplémentaire peut être trouvée dans cette constatation : qu'il y ait ou non adjonction d'eau minérale à une solution de novar, l'allure générale des événements est la même. La seule différence observée porte sur la durée du temps de latence. Celui-ci peut être d'ailleurs considérablement réduit. Mais cela n'est observé que pour certaines eaux et pour certaines proportions respectives des constituants du milieu. Ces circonstances sont en somme exceptionnelles et, si on les examine en fonction des remarques faites antérieurement, on verra qu'il est im-

possible logiquement d'y voir autre chose que l'action d'un toxique. A étudier par exemple les résultats fournis par Chateldon, série XIII, on se rend compte très clairement que pour une quantité donnée d'eau minérale dans un mélange, la toxicité est le fait de la concentration en novar.

Comment agit l'eau minérale ?

1° *Modifications physiques du milieu toxique.*

Il pourrait s'agir de modifications physiques, de variations de l'acidité ionique, par exemple, dues à la présence d'eau minérale. Mais le novar à lui seul est mortel. Certains caractères physiques de la solution de novar, modifiée ou non par l'adjonction d'eau minérale, doivent sans aucun doute être étudiés. Nous n'oublions d'ailleurs pas que les arsénicaux trivalents sont en réalité des colloïdes.

2° *Formation d'un corps nouveau plus toxique que le novar.*

Deux hypothèses peuvent être formulées :

a) Un corps différent se forme dans les solutions de novar seul et dans les mélanges. Celui-ci est plus toxique.

b) La solution de novar devient à un moment donné plus toxique qu'immédiatement après sa préparation. Cette étape est plus vite franchie dans le mélange 914 + E. M.

Les modifications de teinte dues à la présence d'E. M. sont en effet la preuve des différences d'ordre chimique. Nous avons déjà dit pour quelles raisons on devait, à notre avis, dissocier action sur l'oxydation et hypertoxicité. D'autre part, si nous remplaçons au moment de sa mort un animal par un nouveau, c'est-à-dire au moment où le milieu serait devenu hypertoxique, nous observons pour l'animal neuf un temps de latence au moins aussi long et parfois bien davantage.

Une notion classique en thérapeutique est celle de la *nocivité des solutions oxydées*. Or, nous avons insisté page 57, sur

la diminution de leur toxicité, parfois si importante que le milieu semble ne plus être nocif.

Il nous a même semblé que l'immersion première des animaux dans une solution fortement oxydée les protégeait contre une solution fraîche. Mais ce n'est là qu'une impression dont on ne saurait tirer de déductions.

Ajoutons que l'adjonction d'eau minérale à une solution au 1/2.000 datant de 48 heures ne lui a conféré aucun pouvoir toxique. Nous avons d'ailleurs l'intention de reprendre systématiquement ces épreuves à des degrés variables d'oxydation.

Il est à peine besoin de dire que notre affirmation de la non-toxicité des solutions fortement oxydées de 914 ne vaut dans notre esprit, actuellement du moins, que pour les animaux utilisés et les conditions expérimentales réalisées.

Une dernière remarque encore. Nous ne prétendons pas que la nocivité n'est pas liée à l'oxydation. Mais, dans le cas où elle interviendrait, tout se passe comme si, pour être suivie d'effet toxique, elle devait se réaliser, l'animal étant présent. Lorsqu'une solution est déjà fortement oxydée, elle n'est à peu près plus toxique pour l'animal que l'on y place alors.

3° *Action cellulaire.*

Il y aurait fixation plus rapide et plus intense du toxique sur les tissus. Rappelons que lorsque BILLARD découvrit le pouvoir qu'avaient certaines eaux minérales d'inactiver un toxique, il cherchait à obtenir une diffusion plus rapide de la spartéine dans les tissus par des solutions électrolytiques. Il avait alors songé à utiliser celles qu'il trouvait dans la nature sous forme d'eau minérale. Le résultat fut la protection de l'animal contre la spartéine.

Ne peut-on supposer que précisément dans nos expériences, les eaux minérales assurent une diffusion plus rapide du novarsénobenzol ?

Ne peut-on surtout voir dans le pouvoir agotoxique des

eaux vis-à-vis de cette substance l'effet d'une sensibilisation des tissus réceptifs, au toxique, et d'une fixation plus intense par eux ?

Cette hypothèse nous paraît actuellement la plus séduisante. Elle expliquerait à la fois, croyons-nous, et le pouvoir agotoxique que nous affirmons, et le pouvoir phylactique que nous croyons extrêmement probable. Par suite de son affinité pour certains tissus, l'eau minérale les imprégnerait et « phylactiserait », par certains de ses constituants, les cellules sensibles au toxique, de même que, mélangée au toxique, elle en assurerait la pénétration plus rapide jusqu'aux mêmes cellules. Ainsi, dans cette hypothèse, le pouvoir phylactique ne marcherait pas de pair avec le pouvoir anagotoxique, comme le veulent beaucoup d'auteurs, mais bien plutôt avec le pouvoir agotoxique.

N'est-il pas curieux en effet de constater que des eaux aussi agotoxiques que Hôpital, Deval, Chateldon, exercent une protection que nous ne voulons pas affirmer, mais qui n'a jamais fait défaut dans les cinq essais où nous avons tenté de la mettre en évidence ?

Dans ces conditions, la dualité des termes anagotoxique et phylactique, abandonné par Billard dans ses derniers travaux, pour définir par le seul vocable « phylaxie » l'inactivation d'un toxique par différentes substances, devrait être reprise.

Des recherches ultérieures étant nécessaires, nous ne prenons pas parti et restons dans le domaine autorisé d'une hypothèse de travail.

Tels sont les principaux mécanismes dont la possibilité nous a été suggérée. Ils peuvent d'ailleurs ne pas s'exclure, mais, quels qu'ils soient, on doit encore se demander quel est l'élément actif de l'eau minérale et, d'autre part, quel est l'élément toxique dans le novarsénobenzol.

Ce sont les bases des recherches que nous comptons poursuivre en utilisant d'ailleurs conjointement d'autres espèces animales.

Rapports éventuels
avec la thérapeutique hydrologique.

Aucun rapport ne peut et ne doit actuellement être établi. Nos constatations, en particulier, n'ont rien à voir avec les indications sûres et reconnues de la cure de Vichy que sont les accidents de la chimiothérapie et des traitements arsenicaux notamment (VAUTHEY).

Les conditions sont en effet tout autres. Dans un cas : accidents d'intolérance, de sensibilisation, apparaissant souvent sur un terrain de petite insuffisance hépatique, si apte aux réactions allergiques. La cure de Vichy intervient en modifiant le terrain avec son efficacité habituelle en ce domaine.

Ici, au contraire, administration d'un produit, dont on cherche l'effet toxique, mélangé à de l'eau minérale, à des animaux et dans des conditions d'absorption dont il n'est pas besoin de souligner les particularités.

Est-ce à dire qu'aucun rapport ne puisse être envisagé, au moins théoriquement ?

On peut se demander si l'eau minérale ne peut, comme l'extrait hépatique par exemple, augmenter le pouvoir toxique de l'arsénobenzol, vis-à-vis des spirochètes et des trypanosomes *in vitro* et *in vivo*. Dans ce cas, des résultats positifs pourraient faire considérer la dissolution de novarsénobenzol dans une eau minérale, douée de pouvoir agotoxique, comme un mode d' « auxothérapie », pour employer l'expression du professeur LŒPER.

Il conviendra de même, nos séries de phylaxie sur les gambusia étant confirmées, de rechercher si, chez les mammifères, l'eau minérale en administration préalable se montre douée de la propriété de les protéger, au moins en partie, contre l'intoxication par le 914.

Des déductions pourraient alors être envisagées, intéressant la thérapeutique. Mais pour le moment, ce ne sont même pas des hypothèses.

Nos expériences restent dans le domaine strict du laboratoire et de la pharmacodynamie.

CONCLUSIONS

Le pouvoir agotoxique des eaux minérales n'a été que peu étudié encore. Il nous paraît aussi intéressant que le pouvoir anagotoxique.

Nos recherches ont porté sur les gambusia et accessoirement d'autres poissons, et sur les têtards. A notre connaissance, ceux-ci n'avaient pas encore été employés dans des expériences analogues aux nôtres.

Des expériences « faites pour voir », comme dit BILLARD, et répétées systématiquement ensuite, nous ont permis de mettre en évidence le pouvoir agotoxique, vis-à-vis du novarsénobenzol, de certaines eaux minérales, et en particulier de celles de Vichy, lorsqu'elles font partie du milieu toxique.

Les gambusia, acquièrent au contraire une résistance au toxique, considérablement accrue par un séjour de quelque temps, plusieurs jours en général, dans l'eau minérale, employée à un taux de concentration qui permet la survie sans accidents.

Nous n'osons encore affirmer ce pouvoir phylactique. Il n'a cependant jamais manqué dans les différentes séries où nous avons tenté de le mettre en évidence.

Les eaux de Vichy ont été le plus souvent employées.

Parmi les eaux que nous avons employées, Fenestre nous a paru posséder un pouvoir anagotoxique, du moins pour certaines concentrations en eau minérale et en novar.

Les recherches en vue de pénétrer la nature des phénomènes constatés ne sont pas encore assez avancées pour permettre plus que des hypothèses. A ce titre, il nous semble que l'eau minérale agit plutôt sur les cellules d'un animal, que sur la toxicité même du novarsénobenzol. Conformément aux idées de BILLARD, nous pensons que mélangée à ses solutions, elle en accélère la diffusion dans l'organisme. La même eau administrée préalablement au toxique, grâce à ses affinités tissulaires, gagnerait ces mêmes cellules, et par certains de ses constituants les phylactiserait contre l'intoxication ultérieure.

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Contribution à l'étude du pouvoir agotoxique et phylactique de quelques eaux minérales et notamment des eaux de Vichy,

par M. Jean ROCHE.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 14 novembre 1936.

Le Professeur,

A. PUECH.

Vu :

Montpellier, le 18 novembre 1936.

Le Doyen :

J. EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 18 novembre 1936.

Le Recteur,

TAILLIART.

BIBLIOGRAPHIE [1]

Aubertot. — Phylaxie de certaines eaux minérales. Action des savons. Essai avec la picrotoxine et le vairon. (*An. Soc. hydrol. Paris*, vol. 72, 1931, p. 355.)

Billard (G.). — Pouvoir anagotoxique des eaux minérales d'Auvergne sur les venins et les toxines. (*An. I. H. C.*, tome IV, 1926, p. 300.)

— Les eaux minérales, milieux biologiques. (*Journée Thermale de Clermont-Ferrand*, 1926. *Centre Médical*, août-sept. 1926.)

— Pouvoir anagotoxique des eaux minérales d'Auvergne sur les venins et les toxines. (*Id., Centre Médical*, août-sept. 1926.)

— Phylaxie non spécifique, phylaxie par certaines eaux minérales. (*Progrès Médical*, n° 20, 14 mai 1927.)

— Immunisation non spécifique du cobaye par certaines neurotoxines contre d'autres neurotoxines : hiérarchie des neurotoxines. (*J. de Physiol. et de Pathol. génér.*, tome XXV, n° 1, mars 1927.)

— La Phylaxie. (*J. de Physiol. et de Path. génér.*, tome XXV, mars 1928.)

— A propos des injections tissulaires d'eaux minérales. (*Centre Médical*, août-sept. 1928.)

— Phylaxie non spécifique et immunité spécifique. (*C. R Soc. de Biolog.*, t. 96, p. 503.)

— La Phylaxie. (*Collection franco-britannique des Sc. méd. et biol.*, G. Doin et Cie, édit., 1931.)

---

(1) N'ayant exposé dans notre travail que des constatations d'expériences, nous ne ferons pas ici mention des nombreux travaux auxquels nous devrons nous reporter pour l'explication des phénomènes. Nous citerons cependant les principales publications concernant le pouvoir protecteur des eaux minérales.

Chassevant. — Action des injections de sérum artificiel dans l'empoisonnement strychninique. (*Soc. Biol.*, 1896.)

Clogne (Robert et René). — Premiers résultats de l'expérimentation sur l'effet anagotoxique des eaux du Mont-Dore. (*Soc. d'Hydrol. et de Clim. méd. de Paris*, 16 janvier 1933 ; cf. *P. T. C.* 1933, p. 135.)

Crispon (Mlle) et Maurin (M.-E.). — Variations de la toxicité du sulfate de spartéine sous l'influence de certaines solutions aqueuses naturelles. (*Toulouse Médical*, p. 773, 15 déc. 1929.)

Dodel (P.). — Données expérimentales relatives aux phénomènes de Phylaxie. (*Thèse de doctorat ès Sciences*, 1929 ; Clermont-Ferrand, de Bussac, édit.)

— Action de la roche du Puy-de-Dôme et de quelques roches éruptives sur la résistance du cobaye à la spartéine et à la strychnine. (*Soc. d'Hydrol. et de Clim. méd. de Paris*, 16 janvier 1933 ; cf. *P. T. C.*, 1933, p. 133.)

Dodel et Dastugue. — Modifications des propriétés biologiques des eaux minérales après lipiprécipitation. (*Soc. de Biologie* ; *P. T. C.* 1932, p. 533.)

Ferreyrolles (P.). — Comment concevoir, appliquer les méthodes de désensibilisation spécifique curative, d'après la crénothérapie expérimentale. (*Paris Médical*, 2 août 1930.)

— La Phylaxie par les eaux minérales. Action phylactique des eaux de La Bourboule vis-à-vis des neurotoxines. (*An. Soc. Hydrol. et de Clim. méd. de Paris*, 17 mars 1930, an. 1929-1930, p. 352.)

— Actions des eaux minérales sur l'immunité, rôle antitoxique et désanaphylactisant. (*An. I. H. C.*, t. VIII, 1932, p. 219.)

Ferreyrolles, Monod, Boucomont. — La Phylaxie. Pouvoir phylactique des eaux minérales françaises. (*Rapports Soc. Hydrol. et Clim. méd. de Paris*, 1931.)

Godonnèche (J.). — Essai d'étude biologique de l'eau de Fenestre. (*P. T. C.* 1932, p. 225.)

Joannides (G.). — Le lait substance anatoxigène. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1925, t. 93, p. 1210.)

Laville (J.). — Modifications des propriétés phylactiques des eaux minérales par les savons et réciproquement des savons par les eaux minérales. (*Thèse Toulouse*, 19298-129.)

Loeper (M.) et Mougeot (A.). — La liposélection des cations, méthode nouvelle en hydrologie expérimentale. (*Académie des Sciences*, 8 février 1932, t. 194, p. 575.)

Loeper (M.), Mougeot (A.) et Aubertot (V.). — La Lipiprécipitation des cations spécifiques et de la détermination du pouvoir protecteur et zymosthénique des eaux minérales. (*Presse Médicale*, 23 avril 1932, p. 625.)

Mercier (R.). — Mécanisme d'action de la phylaxie. (*Presse Médicale*, 2 sept. 1931, p. 1295.)

Mougeot. — L'essai sur le lapin du pouvoir « phylactique » des eaux minérales. (*An. Soc. Hydrol. et de Chim. méd. de Paris*, 16 mars 1925, an. 1924-1925, p. 339.)

Mougeot et Aubertot. — Action des savons sur les eaux minérales phylactisantes et la picrotoxine. (*C. R. Ac. de Méd.*, févr. 1931.)

— Sur le pouvoir phylactique des eaux minérales. Essai avec la picrotoxine et le vairon. (*C. R. Ac. de Méd.*, févr. 1931.)

— Pouvoir phylactique des eaux minérales d'Auvergne vis-à-vis de l'aconitine chez le cobaye et le rat. (*Ac. de Méd.* ; in *P. T. C.* 1932, p. 295.)

Perrin (M.) et Cuenot (A.). — Recherches sur le pouvoir anagotoxique des eaux de Bussang vis-à-vis du sulfate de spartéine. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1929, p. 855.)

— Essai d'interprétation du pouvoir anagotoxique des eaux de Bussang vis-à-vis du sulfate de spartéine. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1929, p. 857.)

— Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique des eaux minérales. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1929, p. 1038.)

— Pouvoir anagotoxique des eaux minérales et chimiothérapie. (*Revue Médicale*, nº 30, 10 mai 1930.)

— Nature des sels antagonistes de la toxine tétanique contenus dans l'eau de La Bourboule (source Choussy). (*C. R. Soc. de Biol.*, 1931 t. 106, p. 202.)

— Les sels anagotoxiques modificateurs chimiques des toxiques. (*C. R. Soc. de Biol.*, 1930. t. 103, op. 69.)

— Pouvoir anagotoxique des eaux minérales et chimiothérapie. (*Presse Médicale*, 10 mai 1930, p. 633.)

— Anagotoxie et eaux minérales. (*P. T. C.* 1er février 1932, p. 73.)

— Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique et phylaxie. (*P. T. C.*, 1932, p. 548.)

— La larve de Culex réactif biologique mesure du pouvoir anagotoxique. (*Paris Médical*, 8 avril 1933, p. 317.)

— La phylaxie de Billard et les propriétés biologiques connexes des eaux minérales. (*XIVe Congrès international d'Hydrol., de Clim. et de Géol. méd.*, Toulouse, 4-8 octobre 1933. — *P. T. C.*, 1933, p. 785. — Cf. *La Clinique*, mai 1934 (A), p. 152.)

— A propos du pouvoir anti-anaphylactique des eaux minérales ; ses rapports avec le pouvoir anagotoxique et avec la phylaxie de Billard. (*Progrès Médical*, 15 avril 1933.)

Renaud (M.). — Pouvoir neutralisant des savons sur le venin de cobra. (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 99, nº 496, 1928.)

Uzan (L.) et Spezzafumo (Cl.). — Contribution à l'étude de l'agent phylactique contre la spartéine. (*Tunisie Médicale*, déc. 1934, p. 459.)

Vauthey (Paul et Max). — Les cures thermales dans les intolérances et les accidents des chimiothérapies antisyphilitiques (*Gazette des Hôpitaux*, nº 61, 2 août 1933, p. 1125.)

Violle (P.L.) et Giberton (A.).— Du rôle des colloïdes sur le pouvoir anagotoxique des eaux minérales. (*Soc. de Biol.*, 1er déc. 1928, t. 94, p. 1723.)

— Du rôle des cristalloïdes dans le pouvoir anagotoxique des eaux minérales. (*Soc. de Biolog.*, 22 déc. 1928, t. 94.)

— Les eaux minérales, milieux anagotoxiques. Rôle du calcium. (*Presse Médicale*, nº 58, 20 juillet 1929.)

— Propriété antitoxique du calcium vis-à-vis du sulfate de

spartéine. (*Revue Médicale*, 20 juillet 1929. — *C. R. Ac. des Sciences*, v. 186, 1929, p. 1181.)

— Sur la neutralisation du pouvoir oligodynamique du cuivre par les solutions d'électrolytes. Applications aux eaux minérales. (*Ac. des Sciences*, 28 janv. 1929, t. 188, p. 409. — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. C, nº 3, 19 janv., p. 190.)

— Les eaux minérales, milieux antitoxiques ; rôle du calcium. (*An. Institut Hydrol. et Climat.*, 1930-31, p. 80.)

Violle (P.-L.). — Sur quelques propriétés pharmacodynamiques des eaux minérales. (*Actualités d'Hydrologie et de Climatologie*, Baillière, 1933, p. 9.)

Zunz (E.). — Pharmacodynamie spéciale (Masson).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 9

Divisions du sujet 11

Définitions 12

PREMIÈRE PARTIE

Pouvoir agotoxique et anagotoxique.

I. — *Technique* 13

II. — *Exposé des résultats* 19

Résultats concernant les têtards 19
(Séries I, II, III, IV.)

Expériences portant sur les gambusia 26

Expériences faites à Vichy (séries V, VI, VII, VIII, IX, X) 27

Expériences faites à La Bourboule (série XI) 36

Expériences faites avec des eaux embouteillées (séries XII, XIII, XIV ; eaux de Vichy)..... 38

DEUXIÈME PARTIE

Pouvoir phylactique 45

Préparation des animaux 45

Mise en expérience (série I) 46

Préparation par les eaux embouteillées 47

Mise en expérience (séries II, III, IV, V) 48

TROISIÈME PARTIE

Influence de divers facteurs sur les résultats 55
La nocivité propre des eaux minérales 55
Nocivité du renouvellement des solutions 57
La nocivité des mélanges *Novar* + *E. M.* ne se manifeste pas immédiatement 57
La toxicité des solutions de novar diminue avec l'ancienneté de leur préparation 57
Importance de la concentration du novar dans les mélanges *Novar* + *E. M.* 58
Importance de la proportion d'eau minérale entrant dans le mélange 59
Influence de la décarbonication 61
Action de l'eau minérale sur la coloration des solutions. 61
Différences d'action des eaux d'une même station 62
Action des eaux « vivantes » et vieillies 63

QUATRIÈME PARTIE

Nature et causes des phénomènes observés 65
Nature de l'hypernocivité des mélanges *Novar* + *E. M.* 65
Il semble en effet s'agir ici d'une intoxication vraie 67
Comment agit l'eau minérale 68
1° Modifications physiques du milieu toxique 68
2° Formation d'un corps nouveau plus toxique que le novar 68
3° Action cellulaire 69
Rapports éventuels avec la thérapeutique hydrologique. 71

Conclusions 73

Bibliographie 75

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

NOTE EXPLICATIVE

concernant la lecture des diagrammes :

H C : signifie Heure du Changement des Solutions.

H R : signifie Heure des Résultats.

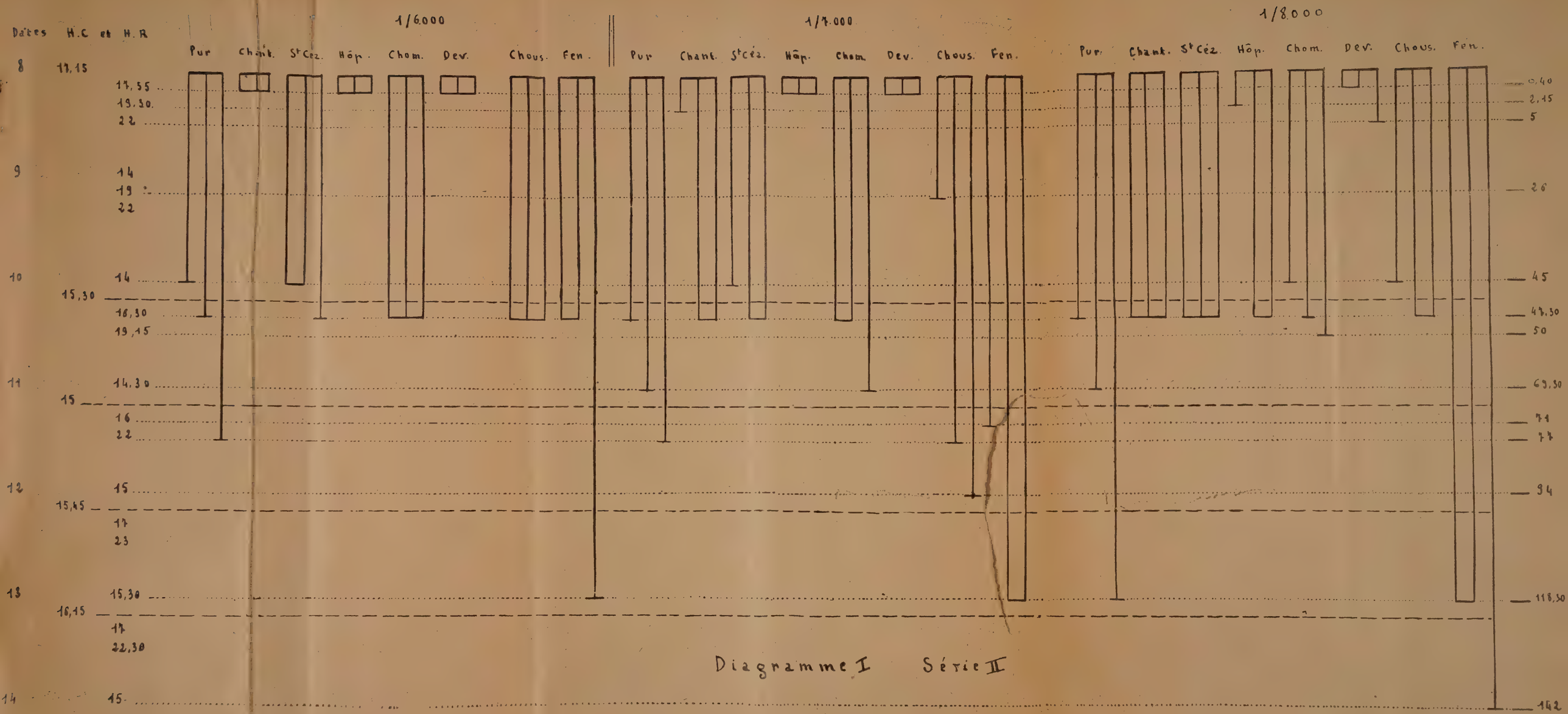

Diagramme I Série II

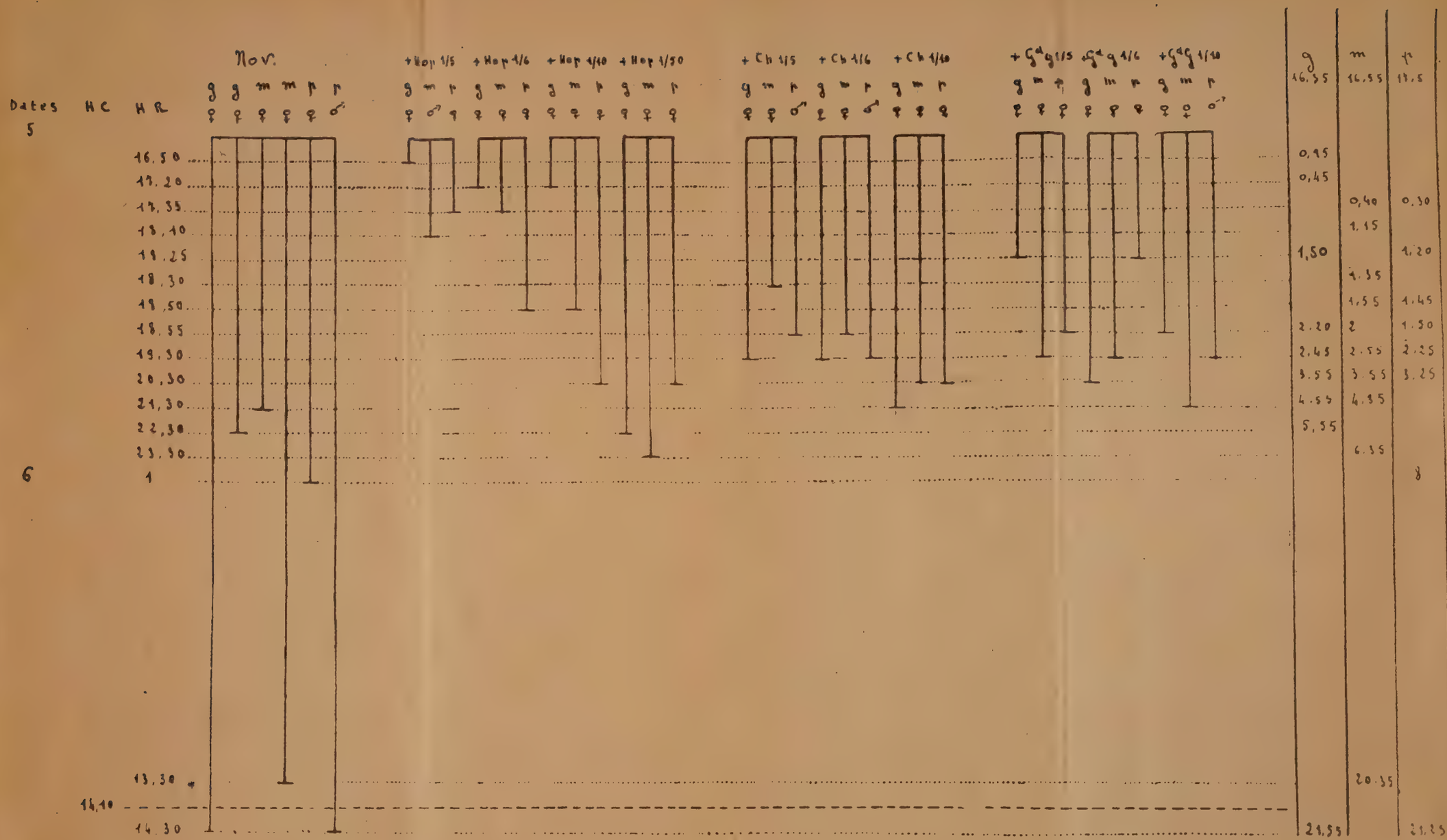

Diagramme II

Série V.

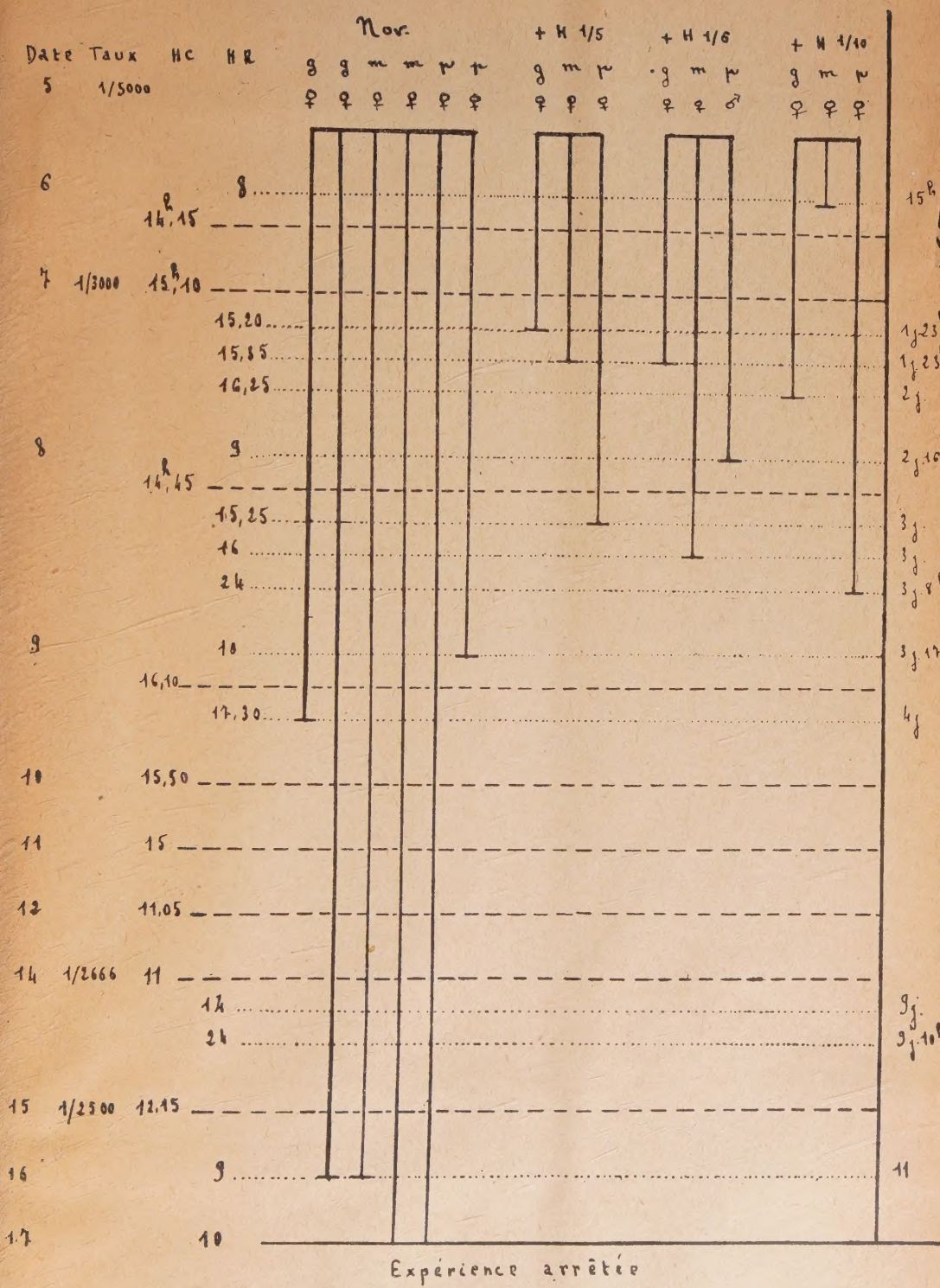

Diagramme III Série VI (Hôpital)